

DETECCION DE REARREGLOS SUBTELOMÉRICOS POR MLPA EN UN
GRUPO DE PACIENTES COLOMBIANOS CON RETARDO MENTAL
IDIOPÁTICO

LADY LORENA PIÑEROS URREGO

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA, DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA
MAESTRA EN GENÉTICA HUMANA
BOGOTA
2011

DETECCION DE REARREGLOS SUBTELOMÉRICOS POR MLPA EN UN
GRUPO DE PACIENTES COLOMBIANOS CON RETARDO MENTAL
IDIOPÁTICO

LORENA PIÑEROS URREGO

Código: 598546

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de
Magíster en Genética Humana

DIRECTOR DE TESIS

CLARA EUGENIA ARTEAGA DIAZ, MD

COORDINADOR DE MAESTRIA EN GENÉTICA HUMANA

Profesora asociada

COINVESTIGADORES

ALVARO IZQUIERDO

EUGENIA ESPINOSA

ALEJANDRO GIRALDO

HARVY VELASCO

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

FACULTAD DE MEDICINA, DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA

MAESTRA EN GENÉTICA HUMANA

BOGOTA

2010

DETECCION DE REARREGLOS SUBTELOMÉRICOS POR MLPA EN UN
GRUPO DE PACIENTES COLOMBIANOS CON RETARDO MENTAL
IDIOPÁTICO

Nota de aceptación

ANGÉLICA USCÁTEGUI, MD

Profesora Asociada, Universidad Nacional de Colombia
Jurado Evaluador

MAURICIO REY BUITRAGO, MsC

Profesor de cátedra, Universidad Nacional de Colombia
Jurado Evaluador

CLARA EUGENIA ARTEAGA, MD, MsC

Profesora Asociada, Universidad Nacional de Colombia
Director de Tesis

Bogotá D.C. Diciembre de 2011

DETECCION DE REARREGLOS SUBTELOMÉRICOS POR MLPA EN UN GRUPO DE PACIENTES COLOMBIANOS CON RETARDO MENTAL IDIOPÁTICO

RESUMEN

El Retardo Mental (RM) se caracteriza por un funcionamiento intelectual significativamente inferior a la media. Su prevalencia se estima entre el 1 y 3% de la población general. Esta patología puede ser causada por cualquier condición que altere el desarrollo cerebral antes, durante el nacimiento o durante los años de la niñez, entre ellas embriopatías, fetopatías, eventos perinatales y neonatales, factores postnatales, genopatías y cromosomopatías. Sin embargo alrededor del 40% de los casos tienen etiología desconocida, y se llaman Retardo Mental idiopático. Se estima que las causas genéticas podrían llegar a estar implicadas en un 50 % de los casos de retardo mental.

El objetivo de este estudio fue detectar rearrreglos subteloméricos por MLPA en un grupo de pacientes colombianos diagnosticados como RM idiopático, y determinar si ésta era la causa de su patología mediante la comparación de los hallazgos con bases de datos o establecimiento de su aparición *de novo*. Se analizó un grupo de 119 pacientes con y sin anomalías congénitas y con diferente grado de RM. Una vez realizada la técnica de MLPA en los pacientes, se encontró rearrreglos subteloméricos en 5 pacientes no relacionados (**4.2%**). Uno de ellos con una delección en la región 1q44, el segundo con una delección en la región 1p36.3, el tercero con una delección en 8q24.3, el cuarto con una duplicación en 15q11.2-q12 y el último con una duplicación en 21q22.3. Se encontró que de los 5 casos, 3 eran *de novo*, 1 heredado y 1 en el que no se pudo determinar, por ausencia de los padres. En 4 casos las alteraciones detectadas pudieron considerarse como causantes del fenotipo que presentaban los pacientes, en el caso restante, se deben realizar otros estudios que permitan determinar su importancia.

Se confirmó presencia de reordenamientos subteloméricos como causa de retardo mental y se refuerza la idea de analizar de forma rutinaria las regiones subteloméricas para llegar a un diagnóstico, establecer una correlación genotipo-fenotipo detallada y poder ofrecer un consejo genético adecuado.

Palabras clave: Retardo mental idiopático, Rearreglos subteloméricos, delección, duplicación, MLPA.

DETECTION OF SUBTELOMERIC REARRANGEMENT BY MLPA IN A GROUP OF COLOMBIAN PATIENTS WITH IDIOPATHIC MENTAL RETARDATION

ABSTRAC

Mental Retardation (MR) is characterized by intellectual functioning significantly below average. Its prevalence is estimated between 1 and 3% of the general population. This condition may be caused by any condition that alters brain development before, during birth or during childhood years, including embryopathies foetopathy, perinatal and neonatal events, postnatal factors, and chromosomal genopathies. However around 40% of cases have unknown etiology, and are called idiopathic mental retardation. It is estimated that genetic causes could become involved in 50% of cases of mental retardation.

The purpose of this study was to detect subtelomeric rearrangements by MLPA in a group of Colombian patients diagnosed with idiopathic MR and determine if this was the cause of their condition by comparing the findings with databases or establishing its appearance de novo. We analyzed a group of 119 patients with and without congenital anomalies and with different degrees of MR. With the MLPA technique, subtelomeric rearrangements were found in 5 unrelated patients (4.2%). One with a deletion in the 1q44 region, the second with a deletion in the 1p36.3 region, the third with a 8q24.3 deletion in the fourth with a 15q11.2-q12 duplication and the last with a duplication at 21q22.3. It was found that of the 5 cases, 3 were de novo, 1 inherited and 1 which could not be determined due to absence of parents. In 4 cases detected alterations could be considered as causes of the phenotype in the patients in the remaining case, further studies should be conducted to determine its importance. This research confirmed the presence of subtelomeric rearrangements as a cause of mental retardation and reinforces the idea of routinely screen subtelomeric regions to arrive at a diagnosis, establish a detailed genotype-phenotype correlation and to offer appropriate genetic counseling.

Keywords: idiopathic mental retardation, subtelomeric Rearrangements, deletion, duplication, MLPA.

DEDICADO A:

Mi familia, Wilson, Rosalba y Paola, porque con su incondicional apoyo y amor me inspiran a seguir mis sueños.

AGRADECIMIENTOS

A la doctora **Clara Eugenia Arteaga Diaz** directora de la tesis por su orientación, confianza, apoyo y enseñanzas, que me ha brindado durante este recorrido.

Al Doctor **Alvaro Izquierdo Bello** neuropediatra del Hospital de la Misericordia por su colaboración en el desarrollo de este trabajo.

A la Doctora **Eugenia Espinosa** neuropediatra del Hospital Militar central, por la remisión de pacientes de esa institución para la participación en el estudio.

A **Adalbeis Medina** residente de neuropediatría de la Universidad Militar Nueva Granada, por su colaboración en la consecución de pacientes.

A mi compañera y amiga **Tatiana Vinasco**, incondicional en todo momento, me acompaño en el camino recorrido durante estos tres años.

A mis compañeros de la Maestría que estuvieron atentos al desarrollo del trabajo.

A **Islena Bonilla** secretaria de la Maestría, siempre muy diligente y colaboradora.

A los profesores de la Maestría, por su valiosa orientación y enseñanzas impartidas en este tiempo.

A Dianita y Adriana, que siempre estuvieron dispuestas a colaborar en las tareas del laboratorio.

A Andrea, Yenni y Verónica del Laboratorio de identificación Humana por la colaboración brindada durante el proceso de muestras de laboratorio.

A Yaqueline, Michael, David, Johana, Liliana y Jorge, que me colaboraron con muchas de las consultas realizadas a los pacientes.

A los pacientes y sus padres por haber participado en este estudio, por su paciencia e interés

A los Hospitales participantes por permitirme el desarrollo de este trabajo en las instalaciones de los mismos.

A la Instituciones de Educación especial, que nos abrieron las puertas y permitieron el acercamiento a los pacientes, para ser invitados al estudio.

A Maria del Carmen Espinosa por su compañía y apoyo durante este proceso.

A Sergio por acompañarme y apoyarme durante gran parte de este reto que emprendí hace tres años.

Y por supuesto a mi familia, que siempre ha depositado su confianza y apoyo en mí, y son mi mayor motivación para trazarme metas en el futuro.

CONTENIDO

0. INTRODUCCIÓN.....	17
1. MARCO TEÓRICO	19
1.1. RETARDO MENTAL.....	19
1.1.1. Epidemiología.....	20
1.1.2. Consideraciones legales	21
1.1.3. Etiología del RM.....	22
1.1.4. Clasificación del retardo mental	27
1.1.5. Abordaje de pacientes con retardo mental	31
1.1.6. Métodos diagnósticos	33
1.2. REARREGLOS SUBTELOMÉRICOS Y RETARDO MENTAL.....	36
1.2.1. Regiones subteloméricas.....	36
1.2.2. Recombinación de regiones subteloméricas y enfermedad.....	39
1.2.3. Las regiones subteloméricas en retardo mental	39
2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	42
3. JUSTIFICACIÓN.....	43
4. OBJETIVOS.....	45
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	45
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	45
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	46
5.1. COLECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS	47
5.2. PACIENTES	47
5.2.1. Criterios de inclusión	47
5.2.2. Criterios de exclusión	48
5.3. TOMA DE MUESTRA	49
5.4. EXTRACCIÓN DE DNA.....	49
5.5. TECNICA DE MLPA	49
5.5.1. Denaturación del DNA (Dia 1).....	51
5.5.2. Reacción de Hibridación (Dia1).....	51

5.5.3. Ligamiento (Día 2).....	51
5.5.4. Reacción de PCR (Día 2).....	52
5.6. ELECTROFORESIS CAPILAR.....	53
5.7. EVALUACIÓN DEL PATRON DE PICOS DE LA ELECTROFORESIS .	54
5.8. ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	55
6. RESULTADOS.....	56
6.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	56
6.2. DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES CON REARREGLOS SUBTELOMÉRICOS.....	65
6.2.1. RMI007	66
6.2.2. RMI032	69
6.2.3. RMI036	71
6.2.4. RMI056	74
6.2.5. RMI087	77
7. DISCUSIÓN	80
8. CONCLUSIONES	90
9. RECOMENDACIONES.....	92
BIBLIOGRAFIA	93
ANEXOS	104

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Estimación de frecuencias, presentación, y las posibles causas de retraso mental.	23
Tabla 2: SALSA MLPA P070-B1 Human Telomere-5 probemix (Prueba para humanos)	50
Tabla 3: Reactivos y condiciones para el procedimiento de MLPA.	54
Tabla 4: Lugar de remisión de los pacientes participantes en el estudio.	58
Tabla 5: Información general de los 117 pacientes participantes en el estudio.	64
Tabla 6: Información general de los pacientes con rearrreglos subteloméricos.	65
Tabla 7: Rearreglos subteloméricos encontrados en los pacientes	66

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Algoritmo del abordaje de pacientes con RM	32
Figura 2: Cariotipo Giemsa-Tripsina bandeado G, resolución de 500-800 bandas, con presencia de un anillo de cromosoma 15 por delección de 15q26. (46, XY.r(15))	34
Figura 3: Célula en interfase con la técnica de FiSH	34
Figura 4: Procedimiento de MLPA	35
Figura 5: Representación esquemática de la región subtelomérica	37
Figura 6: Representación esquemática de las diferentes regiones subteloméricas descritas en el hombre	38
Figura 7: Recombinación alélica no homóloga en regiones subteloméricas	40
Figura 8: Diseño Metodológico.	46
Figura 9: Esquema metodológico para la técnica y análisis de resultados de MLPA	48
Figura 10: Gráfica de los picos obtenidos posterior al procedimiento de electroforesis capilar	55
Figura 11: A. Gráfica de la distribución de pacientes en sindrómicos o no sindrómicos, B. Gráfica de la distribución de pacientes según clasificación del retardo.	56
Figura 12: Procedencia de los 117 pacientes participantes en el estudio	57
Figura 13: Ejemplo de la gráfica obtenida como resultado en la prueba de los 114 pacientes sin rearrreglos subteloméricos	58
Figura 14: Árbol genealógico del paciente RMI007.	66
Figura 15: Apariencia general del paciente RMI007.	67
Figura 16: A. Diagrama del resultado obtenido en la prueba de MLPA para el paciente RMI007. Delección en 1q44. B. Diagrama de la confirmación mediante el Kit P036. La flecha indica el lugar donde se muestra un valor en la relación inferior a 0.7, indicando delección. C. Esquema del cromosoma indicando el lugar de la delección	68
Figura 17: Árbol genealógico del paciente RMI032	69
Figura 18: A. Diagrama del resultado obtenido en la prueba de MLPA para el paciente RMI032. Delección en 1p36.3. B. Diagrama de la confirmación mediante el Kit P036. La flecha indica el lugar donde se muestra un valor en la relación inferior a 0.7, indicando delección. C. Esquema del cromosoma indicando el lugar de la delección	70
Figura 19: Árbol genealógico del paciente RMI036.	71
Figura 20: Apariencia general del paciente RMI036.	72

Figura 21: A. Diagrama del resultado obtenido en la prueba de MLPA para el paciente RMI036. Deleción en 8q24.3. B. Diagrama de la confirmación mediante el Kit P036. La flecha indica el lugar donde se muestra un valor en la relación inferior a inferior a 0.7, indicando deleción. C. Esquema del cromosoma indicando el lugar de la deleción	73
Figura 22: Diagrama del resultado obtenido en la prueba de MLPA para la madre del paciente RMI036. Deleción en 8q24.3. La flecha indica el lugar donde se muestra un valor en la relación inferior a inferior a 0.7, indicando deleción	74
Figura 23: Apariencia general del paciente RMI056	75
Figura 24: A. Diagrama del resultado obtenido en la prueba de MLPA para el paciente RMI056. Duplicación en 15q11.2-q12. B. Diagrama de la confirmación mediante el Kit P036. La flecha indica el lugar donde se muestra un valor en la relación superior a 1.3, indicando duplicación. C. Esquema del cromosoma indicando el lugar de la duplicación	76
Figura 25: Árbol genealógico del paciente RMI032	77
Figura 26: A. Diagrama del resultado obtenido en la prueba de MLPA para el paciente RMI087. Duplicación 21q22.3. B. Diagrama de la confirmación mediante el Kit P036. La flecha indica el lugar donde se muestra un valor en la relación superior a 1.3, indicando duplicación. C. Esquema del cromosoma indicando el lugar de la duplicación	79
Figura 27: A. y B. Características dismórficas de paciente con síndrome de Birk Barel.77 C y D. Características dismórficas del paciente RMI036	85
Figura 28: Región comprendida entre los genes KCNK9 y RECQL4 en el cromosoma 8 (140,600K-145,800K bp)	86

LISTA DE ANEXOS

Anexo A: Formato de recolección de información	104
Anexo B: Consentimiento Informado	106
Anexo C: Formato de lista de chequeo de datos crudos	108
Anexo D: Diagrama de flujo de patrones para evaluación de picos	111
Anexo E: Tabla de SALSA MLPA P036-B1 Human Telomere-5 probemix	110
Anexo F: Tabla de pruebas diagnósticas de los 119 pacientes	111
Anexo G: Tabla con los valores de Odds Ratio obtenidas con el Kit P070 para cada una de las regiones subteloméricas de los pacientes con alteraciones subteloméricas.	119
Anexo H: Tabla con los valores de Odds Ratio obtenidas con el Kit P036 para la confirmación de los pacientes con alteraciones subteloméricas.	121
Anexo I: Listado de genes presentes en las regiones afectadas de los pacientes del estudio.	123

LISTA DE ABREVIATURAS

AAIDD: Asociación Americana de Discapacidad intelectual RM: Retardo mental

AARM: Asociación Americana de Retardo Mental

ACONIR: Asociación Colombiana pro niño RM

AS: Síndrome de Angelman

CMV: citomegalovirus RMI Retardo mental Idiopático

CC: Centímetro cúbico

CI: Coeficiente intelectual

CIE10: Clasificación estadística internacional de enfermedades y otros problemas de salud

CM: Centímetros

CT: Tomografía computarizada

DI: Discapacidad intelectual.

DNA: Acido desoxiribonucleico

DEL: Deleción

DSM: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales

DUP: Duplicación

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético

EEG: Electroencefalograma

FRAX: Síndrome de X frágil

FISH: Hibridación in situ con fluorescencia

HCG: Hibridación genómica comparativa

HOMI: Hospital de la Misericordia

HOMIC: Hospital Militar Central

HSJ: Hospital Infantil Universitario de San José

IGUN: Instituto de genética Universidad Nacional de Colombia

IOIR: Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt

KG: Kilogramos

MRI: Resonancia magnética

MLPA: Amplificación de Sondas dependiente de Ligamiento Múltiple

NT: Nucleótido

OMS: Organización mundial de la salud

ONU: Organización de las naciones unidas

PAR: Región pseudoautosómica

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

PKN: Fenilcetonuria

PWS: Síndrome de Prader Willi

RGD: Retardo global del desarrollo

RMN: Resonancia magnética

RN: Recien nacido

SAF: Síndrome alcohólico fetal

SNC: Sistema nervioso central

SRPT: Repeticiones subteloméricas

TSH: Hormona estimulante de la tiroides

UPD: Disomía uniparental

0. INTRODUCCIÓN

El Retardo Mental (RM) se caracteriza por un funcionamiento intelectual significativamente inferior a la media, que tiene lugar junto a limitaciones asociadas en dos o más áreas de habilidades adaptativas en el individuo^{1,2,3,4,5}. Esta entidad tiene una frecuencia importante en la población general, con consecuencias significativas en los aspectos sociales y económicos del paciente, su familia y la sociedad. Además se considera una patología que genera un alto costo en los servicios de salud en nuestro país y a nivel mundial, invirtiéndose en la búsqueda de su causa y además en su manejo integral.

Esta patología puede ser causada por cualquier condición que altere el desarrollo cerebral antes del nacimiento, durante el nacimiento o durante los años de la niñez entre ellas embriopatías, fetopatías, eventos perinatales y neonatales, factores postnatales, genopatías y cromosomopatías^{6,7}. Se estima que las causas genéticas podrían llegar a estar implicadas en un 50% de los casos de retraso mental o del desarrollo^{1,7}. Sin embargo, alrededor del 40% de los pacientes no tienen una etiología establecida y se diagnostican como Retardo Mental Idiopático. Desde 1995, se reconoce que una de las causas significativas del RM idiopático son las alteraciones crípticas en las regiones subteloméricas que producen ganancias o pérdidas y provocan un desequilibrio de dosis génica⁸. Estas aberraciones pueden llegar a ser la causa de un 5 a 7% de los casos de RM idiopático^{9,10}

A este importante grupo está dirigido el presente proyecto, donde el objetivo es determinar la presencia de rearrreglos subteloméricos mediante la técnica de Amplificación de Sondas dependiente de Ligamiento Múltiple (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification, MLPA), en pacientes colombianos con diagnóstico de Retardo Mental Idiopático.

El establecimiento de un diagnóstico etiológico orienta de manera importante el manejo a seguir en estos pacientes, asesoría genética, pronóstico, amplía sus

opciones de tratamiento, justifica la utilización de recursos especiales, todo esto para lograr mejorar la calidad de vida del paciente y su familia.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. RETARDO MENTAL

Según la Asociación Americana de Retardo Mental (AARM) y la Asociación Americana de Psiquiatría DSM – IV ("Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales), el Retardo Mental (RM) se caracteriza por un funcionamiento intelectual significativamente inferior a la media, que tiene lugar junto a limitaciones asociadas en dos o más de las siguientes áreas de *capacidades adaptativas*: Comunicación, cuidado personal, convivencia familiar, utilización de recursos comunitarios, habilidades sociales e interpersonales, autocontrol, percepción de salud/enfermedad, seguridad personal, rendimiento académico, ocio y trabajo. Se considera una edad de inicio anterior a los 18 años^{1,2,3,4,5}.

La capacidad adaptativa se refiere a cómo afrontan los sujetos las exigencias de la vida cotidiana y cómo cumplen normas de autonomía personal esperada para su grupo de edad, origen sociocultural y comunidad. Para medir su impacto, se usan escalas estandarizadas internacionalmente como Vineland Adaptive Behavior Scales y Escala de conducta adaptativa de la AARM.

Personas con RM suelen presentar incapacidades adaptativas de manera más importante que un puntaje de Coeficiente Intelectual bajo. Por el contrario NO se diagnostica RM en personas con CI <70, sin afectación significativa en su capacidad adaptativa.

En niños menores de 5 años con alteración en el neurodesarrollo, se denomina Retardo Global del Desarrollo, que posteriormente en niños mayores de 5 años se denominará Retardo Mental.

El Retardo Mental Idiopático (RMI) se define como el grupo de pacientes con RM en los cuales después de la elaboración de una historia clínica completa, un examen físico riguroso y las pruebas imagenológicas, metabólicas, hormonales y genéticas generales o específicas, no es posible establecer la causa (genética, ambiental o multifactorial) de su patología.

Desde el 2004 se planteó un consenso a favor de usar el término “discapacidad intelectual”. Importantes Asociaciones en el mundo como la AAMR, han aceptado esta denominación y ésta cambió su nombre por el de American Association of Intellectual Disability (AAIDD). La Organización Mundial de la Salud (OMS) usa esta denominación como sinónimo de RM⁶. En este trabajo se continuó refiriendo como Retardo Mental.

1.1.1. Epidemiología

La prevalencia del RM está estimada entre el 1 a 3% de la población general, algunos refieren un 5%¹¹, en los países occidentales es alrededor de 1.5% y en los países subdesarrollados se incrementa hasta un 4%. En menores de 5 años el déficit de aprendizaje y adaptativo puede ser significativo y predecir una discapacidad posterior cognitiva o intelectual que se estima entre el 5 al 10%¹.

En Colombia para el año 2005, se mostró una prevalencia general de discapacidad de 6.3%, incrementándose en más de 2 millones de personas desde 1993. La mayoría de esta discapacidad se encuentra relacionada con secuelas de RM¹². Así mismo, se trata de un frecuente motivo de consulta en pediatría y del primer motivo de consulta en el área de la neuropsiquiatría y de la genética clínica.

Es más frecuente en varones, debido a la existencia de aproximadamente 100 síndromes de RM ligados al cromosoma X.

El RM se evalúa mediante pruebas neuropsicológicas que determinan el Coeficiente Intelectual (CI), considerándose un puntaje normal mayor a 70. El RM leve (CI 50-55 a 70) lo padecen alrededor del 85% de las personas afectadas por el trastorno, 10% cursan con RM moderado (CI 35-40 a 50-55), 3-4% con RM grave (CI 20-25 a 35-40) y 1-2% con RM profundo (CI 20-25)^{3,4}.

1.1.2. Consideraciones legales

En 1971 la Asamblea General de las Naciones Unidas promulgó la declaración de los “Derechos Generales y Específicos de los Mentalmente Retardados” haciendo que muchos países miembros redactaran leyes para la protección y la inclusión social de los discapacitados mentales¹³.

En 1989, la ONU proclama la Convención sobre los Derechos del niño que en su artículo 23 dispone que los niños con impedimento físico y mental deben tener derecho a acceder a cuidados y atención especial en salud para alcanzar el disfrute de una vida plena y digna y los artículos 24 y 28 reafirman el derecho a la atención en salud y el derecho al tratamiento y la rehabilitación y al cuidado especial, la seguridad social, un nivel de vida adecuado para su desarrollo físico, mental y espiritual, moral, social y educacional.

Igualmente otras Convenciones internacionales como la Convención Interamericana para la eliminación de todas las formas de discriminación contra las personas con discapacidad y propiciar su plena integración a la sociedad, además de darle prioridad a acciones de prevención y detección temprana.

Así mismo, la Comisión Interamericana para Derechos Humanos en su informe del año 2000, recomendó tomar medidas conducentes a la promoción y protección de los derechos de las personas con discapacidad mental^{14,15,16}

La Constitución Política de Colombia de 1991 en su artículo 47 establece que “el estado adelantará una política de previsión, rehabilitación e integración social, para los disminuidos físicos, sensoriales y psíquicos a quienes se prestará la atención especializada que requieran”. Todos estos tratados obligan

al estado por medio de su sistema de salud a manejar estos pacientes con los mejores estándares posibles para brindarles la opción última de su integración a la sociedad.

Los enormes avances en el conocimiento surgidos del Proyecto Genoma Humano, han planteado nuevas estrategias diagnósticas que han generado nuevos dilemas éticos en el campo de la DI en todo el mundo. Las consideraciones económicas juegan un papel crítico en la forma como los nuevos descubrimientos y las novedosas herramientas de diagnóstico, deban favorecer por igual a todas las personas en todas las sociedades, tanto en países desarrollados como subdesarrollados⁶.

1.1.3. Etiología del RM

El RM puede ser causado por cualquier condición que altere el desarrollo cerebral antes del nacimiento, durante el nacimiento o durante los años de niñez. Las causas genéticas representan aproximadamente el 50% de los casos y dentro de ellas se encuentran las anomalías cromosómicas, las alteraciones metabólicas, las anomalías de origen monogénico y las de origen multifactorial. Cerca de un 10 a 15% se relacionan con alteraciones ambientales como infecciones, tóxicos, desnutrición, trauma de parto etc¹⁰. Sin embargo, la causa permanece desconocida en 30-50 % de los casos.

La tabla 1 describe una estimación de frecuencias, presentación, y las posibles causas de retraso mental, según el grado de severidad del retardo¹⁷.

1.1.3.1. Causas Genéticas

La base genética del retardo mental es ahora un campo enorme, que tuvo sus comienzos en 1930, con un estudio inicial de 1280 pacientes confinados en instituciones hospitalarias¹⁸.

Se estima que las causas genéticas podrían llegar a estar implicadas en un 30-50% de los casos de retraso mental o del desarrollo. Convencionalmente, las formas genéticas del RM se subdividen en dos grandes categorías:

- RM sindrómico caracterizado por asociaciones clínicas, radiológicas, biológicos o metabólicos, y
- RM no sindrómico (o no específicos) en el que el deterioro cognitivo representa la única manifestación de la enfermedad^{18,19}.

El RM de causas genéticas puede ocurrir a través de:

- Alteraciones de los cromosomas debidos principalmente a efecto deletéreos de dosis génica,
- Desregulación de la impronta de los genes o regiones específicas del genoma y
- Disfunción de un solo gen (causas monogénicos del RM), necesario para el desarrollo de las funciones cognitivas^{17,18,19,20,21,22,23}

Tabla 1: Estimación de frecuencias, presentación, y las posibles causas de retraso mental¹⁷.

Grado del retardo	Frecuencia relativa (%)	Presentación	Factores genéticos	Factores ambientales
Leve (IQ>50)	85	A menudo familiar	Predisposición poligénica	Malnutrición materna, deprivación sociocultural, insuficiencia placentaria
Moderado (IQ>35)	10			PKU materna, agentes contaminantes y químicos. (alcohol, nicotina, drogas)
Severo (IQ>20)	3	Familiar y esporádico, asociado con otras anomalías	Herencia monogénica (recesiva o ligada a X)	Prematurez, Infecciones fetales (CMV, rubeola, toxoplasmosis)
Profundo (IQ>20)	1		Anomalías cromosómicas	Trauma peri-post natal, accidentes vasculares, asfixia

CMV, citomegalovirus ; PKU fenilcetonuria

(i) Anomalías cromosómicas

Trastornos derivados de aneuploidías, tales como la trisomía 21, trisomía 13, trisomía 18 y trisomías parciales de los cromosomas; aneusomias como la delección 5p son causas frecuentes y reconocibles de RM.

Reordenamientos en particular subteloméricos (5-7%)^{19,24,25,26} e intersticiales^{27,28}, como delecciones cromosómicas o duplicaciones, demasiado pequeñas (3-5 Mb), para ser detectados por análisis citogenéticos convencionales, han surgido también como una causa importante de RM idiopático²⁹. Para el caso de las trisomías, la más comúnmente encontrada es el Síndrome de Down, también es una de las causas más reconocidas de RM.

Síndrome de Down: El síndrome de Down es la causa más frecuente de deterioro intelectual asociado a una anomalía genética, en este caso, la trisomía del cromosoma 21 o rearreglos presentados en el cromosoma 21 como la duplicación de la región crítica 21q22.1. Esto afecta tanto desarrollo físico como cognitivo y produce un fenotipo característico, aunque los individuos afectados varían considerablemente con respecto a la gravedad de las discapacidades específicas³⁰. No se conocen con exactitud las causas que provocan el exceso cromosómico, aunque se relacionan estadísticamente con una edad materna superior a los 35 años. Las personas con Síndrome de Down tienen una probabilidad algo superior a la de la población general de padecer algunas patologías, especialmente de corazón, sistema digestivo y sistema endocrino, debido al exceso de proteínas sintetizadas por el cromosoma extra^{31,32}.

(ii) Desregulación de la impronta de genes

La desregulación de los genes improntados se ha observado en numerosas enfermedades humanas, incluyendo síndromes caracterizados por una disfunción cerebral y cognitiva, los más conocidos son, probablemente, el síndrome de Angelman (AS) y el síndrome de Prader-Willi (SPW)^{19,33}.

(iii) Causas Monogénicas

Las mutaciones en los genes individuales pueden causar una variedad de condiciones clínicas asociadas con el RM. A este nivel, el cromosoma X es el más involucrado en RM, con cerca de 80 genes asociados^{34,35}. El trastorno de X frágil es detectado citogenéticamente con un rendimiento en la prueba de fragilidad realizada, de aproximadamente 5.4%^{36,37}. En los autosomas se han ubicado más de 150 genes^{19,38,39} como causantes de RM. Otros estudios más recientes han permitido plantear genes candidatos como OPHN1³⁹, CDH15²⁸, KIRREL3²⁸, GRIK2²⁷ y Motopsin⁴⁰.

Síndrome X Frágil: El síndrome de X frágil (FRAX) es la causa conocida más frecuente de retraso mental heredado. Mutaciones en el gen FMR1 (expansión de tripletes CGG), dan lugar a una expresión reducida de la proteína FMR-1 y un mayor riesgo para un perfil de disfunción cognitiva, conductual y emocional. El fenotipo incluye hiperactividad, falta de atención, problemas emocionales como ansiedad, evitación social, contacto visual, y la hiperactividad a estímulos sensoriales^{36,37}.

1.1.3.2. Causas prenatales

- Infecciones (embriopatía rubeólica, listeriosis, citomegalovirus, entre otros).
- Factores endocrinos (hipotiroidismo congénito).
- Factores metabólicos (Errores innatos del metabolismo).
- Alteraciones nutritivas y vitamínicas.
- Tóxicos: exposición intrauterina al alcohol, cocaína, anfetaminas y otras drogas, intoxicación con plomo, intoxicación con metilmercurio.
- Factores mecánicos, radiaciones y perturbaciones psíquicas.

1.1.3.3. Causas perinatales

Los factores perinatales, son causa en 2-10% de los casos de RM⁴¹. Entre ellos se pueden encontrar:

- Hipoxia perinatal y postnatal.
- Prematurez y recién nacidos de bajo peso.
- Trauma obstétrico.
- Hemorragia intracraneal.
- Hiperbilirrubinemias (enfermedad hemolítica).
- Hipoglucemias, hipernatremia, acidosis.
- Infecciones (meningitis, encefalitis, etc).

1.1.3.4. Factores postnatales

Se estima que estos factores son la causa del 3-12% de los casos de RM.

- Infecciones (meningitis, encefalitis).
- Vacunaciones (reactivación de virus atenuados)
- Metabolopatías.
- Hipoglucemia, hipernatremia, hipercalcemia.
- Endocrinopatías (hipotiroidismo).
- Convulsiones (síndrome de West).
- Hipoxia (cardiopatías congénitas, paro cardíaco, broncoaspiración).
- Intoxicaciones (monóxido de carbono, plomo, mercurio).
- Traumatismos craneoencefálicos.
- Carencia afectiva (estimulación ambiental deficiente).
- Desnutrición

Síndrome alcohólico fetal: El síndrome de alcoholismo fetal (SAF) es actualmente reconocido como la causa más frecuente de Retardo Mental, que afecta de 1 a 7 por cada 1000 niños nacidos vivos. Los individuos con SAF sufren de cambios en la estructura del cerebro, deficiencias cognitivas, y

problemas de comportamiento. Los investigadores que estudian el funcionamiento neuropsicológico han identificado deficiencias en el aprendizaje, la memoria y la función ejecutiva, comportamientos anormales como hiperactividad e impulsividad y la falta de comunicación y habilidades sociales^{42,43}.

1.1.4. Clasificación del retardo mental

Para la clasificación del RM, se deben realizar pruebas neuropsicológicas para determinar el Coeficiente Intelectual (CI), cuyo valor normal es mayor a 70. El CI define la capacidad intelectual, obtenido mediante la evaluación de 1 o más test de inteligencia utilizados individualmente.

El RM ha sido clasificado en varias categorías, con el fin de que los clínicos y los investigadores de las ciencias de la salud puedan diagnosticar, estudiar e intercambiar información y tratar este trastorno.

La décima versión de la Clasificación estadística internacional de enfermedades y otros problemas de salud (CIE10) de la OMS, clasifica el Retardo Mental en seis categorías: leve, moderado, grave, profundo, otro RM y RM sin especificación³.

El *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM))* de la Asociación Americana de Psiquiatría clasifica el Retardo Mental en cinco categorías: leve, moderado, grave, profundo y RM de gravedad no especificada⁴.

1.1.4.1. RM leve (CIE10: CI 50-69 y DSM IV CI 50-55 a 70)

Es el grupo más frecuente, alcanzando alrededor del 85 % de los casos. Suelen desarrollar habilidades sociales y de comunicación durante los años

preescolares (0-5 años de edad), tienen insuficiencias mínimas en las áreas sensoriales o motoras y con frecuencia no son distinguibles de otros niños sin retraso mental hasta edades posteriores.

Acostumbran adquirir habilidades sociales y laborales adecuadas para una autonomía mínima, pero pueden necesitar supervisión, orientación y asistencia, especialmente en situaciones de estrés social o económico desusado.

Las principales dificultades generalmente se observan en el trabajo académico, y muchos tienen problemas particulares en la lectura y la escritura. Sin embargo, las personas con retraso leve pueden ser ayudadas por la educación destinada a desarrollar sus capacidades y compensar sus desventajas.

Las personas adquieren el lenguaje con cierto retraso, pero la mayoría logra la capacidad de utilizar el lenguaje para el día a día, mantener conversaciones, y participar en la entrevista clínica. La mayoría de ellos también logran en pleno, la independencia en el cuidado personal (comer, lavarse, vestirse, control de esfínteres) y en habilidades prácticas y racionales, incluso si la tasa del desarrollo es considerablemente más lento de lo normal.

Se los denomina a los pacientes con RM leve en la “etapa educable”. Sin embargo, sí hay inmadurez emocional y social notable, como incapacidad para hacer frente a las exigencias del matrimonio o de crianza de los hijos, o dificultad en la adopción de las tradiciones culturales.

En general, las dificultades de conducta, emocionales y sociales del retraso mental leve, y las necesidades de tratamiento y de apoyo derivadas de ellos, son más afines a la que se encuentran en las personas de inteligencia normal, que a los problemas específicos del RM moderado y grave.

Contando con apoyos adecuados, los sujetos con retraso mental leve acostumbran a vivir satisfactoriamente en la comunidad, sea independientemente, sea en establecimientos supervisados.

1.1.4.2. RM moderado (CIE10: CI 35-49 y DSM IV CI 35-40 a 50-55)

Las personas en esta categoría son lentas en el desarrollo de la comprensión y el uso del lenguaje, y su realización final en este ámbito es limitada. Adquieren habilidades de comunicación durante los primeros años de la niñez. El logro de auto-cuidado y habilidades motoras también se dificultan en estas personas, algunos necesitan supervisión durante toda la vida.

Los avances en el trabajo escolar son limitados, pero una proporción de estas personas aprende las habilidades básicas necesarias para la lectura, la escritura, y el conteo. Como adultos, las personas con retraso mental moderado son capaces de realizar trabajos prácticos sencillos, si las tareas están cuidadosamente estructuradas y la supervisión calificada es proporcionada.

El retraso mental moderado equivale aproximadamente a la categoría pedagógica de “adiestrable”. Este grupo constituye alrededor del 10 % de toda la población con retraso mental. También pueden beneficiarse de adiestramiento en habilidades sociales y laborales, pero es improbable que progresen más allá de un segundo nivel en materias escolares. Se adaptan bien a la vida en comunidad, usualmente en instituciones con supervisión.

En su mayoría son capaces de realizar trabajos no cualificados o semicualificados, siempre con supervisión, en talleres protegidos o en el mercado general del trabajo. La vida independiente adulta, rara vez se logra. Estas personas tienen la capacidad para establecer contacto, para comunicarse con los demás, y participar en actividades sociales simples.

1.1.4.3. RM severo (CIE10: CI 20-34 y DSM IV CI 20-25 a 35-40)

Esta categoría es muy similar a la de retraso mental moderado. Posee un menor progreso que los pacientes con RM moderado. La mayoría de las personas en esta categoría sufren de un notable grado de deterioro motor o de otro tipo de déficit relacionado, indicando la presencia de daño clínicamente significativo o trastornos del desarrollo del sistema nervioso central.

Incluye el 3-4 % de los individuos con retraso mental. Durante los primeros años de la niñez adquieren un lenguaje comunicativo escaso o nulo. Durante la edad escolar pueden aprender a hablar y pueden ser adiestrados en habilidades elementales de cuidado personal.

Se benefician sólo limitadamente de la enseñanza de materias preacadémicas como la familiaridad con el alfabeto y el cálculo simple, pero pueden dominar ciertas habilidades como el aprendizaje de la lectura global de algunas palabras imprescindibles para la “supervivencia”.

Los adultos pueden ser capaces de realizar tareas simples estrechamente supervisadas en instituciones. En su mayoría se adaptan bien a la vida en la comunidad a no ser que sufran alguna discapacidad asociada que requiera cuidados especializados o cualquier otro tipo de asistencia.

1.1.4.4. *RM profundo* (IQ) (CIE10: CI inferior a 20 y DSM IV CI 20-25)

Incluye aproximadamente el 1-2 % de las personas con retraso mental. La mayoría de los individuos con este diagnóstico presentan una enfermedad neurológica identificada que explica su retraso mental.

Durante los primeros años desarrollan considerables alteraciones del funcionamiento sensorio motor. Las personas afectadas son muy limitadas en su capacidad para comprender o cumplir con las peticiones o instrucciones.

La mayoría de estas personas no tienen movilidad o está muy restringida, tienen incontinencia, y su comunicación es no verbal y rudimentaria.

Poseen poca o ninguna capacidad para atender a sus propias necesidades básicas, y requieren ayuda y supervisión constantes.

Puede predecirse un desarrollo óptimo en un ambiente altamente estructurado con ayudas y supervisión constantes, así como con una relación individualizada con el educador. El desarrollo motor y las habilidades para la comunicación y el cuidado personal pueden mejorar si se les somete a un adiestramiento adecuado. Algunos de ellos llegan a realizar tareas simples en instituciones protegidas y estrechamente supervisados.

1.1.4.5. Otro retardo mental (CIE10)

Esta categoría debe usarse sólo cuando la evaluación del grado de retraso intelectual por medio de los procedimientos habituales es difícil o imposible por deficiencias sensoriales o físicas (ciegos, sordo-mudos o personas con discapacidad física).

1.1.4.6. Retardo mental no especificado (CIE10 y DSM IV)

Hay pruebas para clasificar el retraso mental, pero la información disponible es insuficiente para asignar al paciente a una de las categorías anteriores.

1.1.5. Abordaje de pacientes con retardo mental

El establecimiento de un diagnóstico etiológico suele ser un desafío para todos los especialistas implicados⁴⁴, ya que el espectro de posibles trastornos es enorme y la gama disponible de investigaciones adicionales amplia. Sin embargo, el simple conocimiento de la causa, el riesgo de recurrencia, el pronóstico a corto y largo plazo, las opciones de tratamiento, la disponibilidad de servicios especiales, los contactos con otros padres son de gran importancia para los padres, y a menudo también forman el primer paso hacia la aceptación de la discapacidad.

En el diagnóstico, desde el punto de vista genético, las alteraciones cromosómicas, los síndromes monogénicos y los errores innatos del metabolismo representan causas que pueden ser reconocibles con exámenes rutinarios como el cariotipo, el FISH y las pruebas metabólicas básicas, lo cual ha permitido mejoría en cuanto al diagnóstico, el conocimiento del pronóstico y la posibilidad de tomar decisiones reproductivas. Sin embargo, dentro del grupo considerado como idiopático, la mayoría parece corresponder a anomalías genéticas como deleciones o duplicaciones no diagnosticables con los métodos usuales.

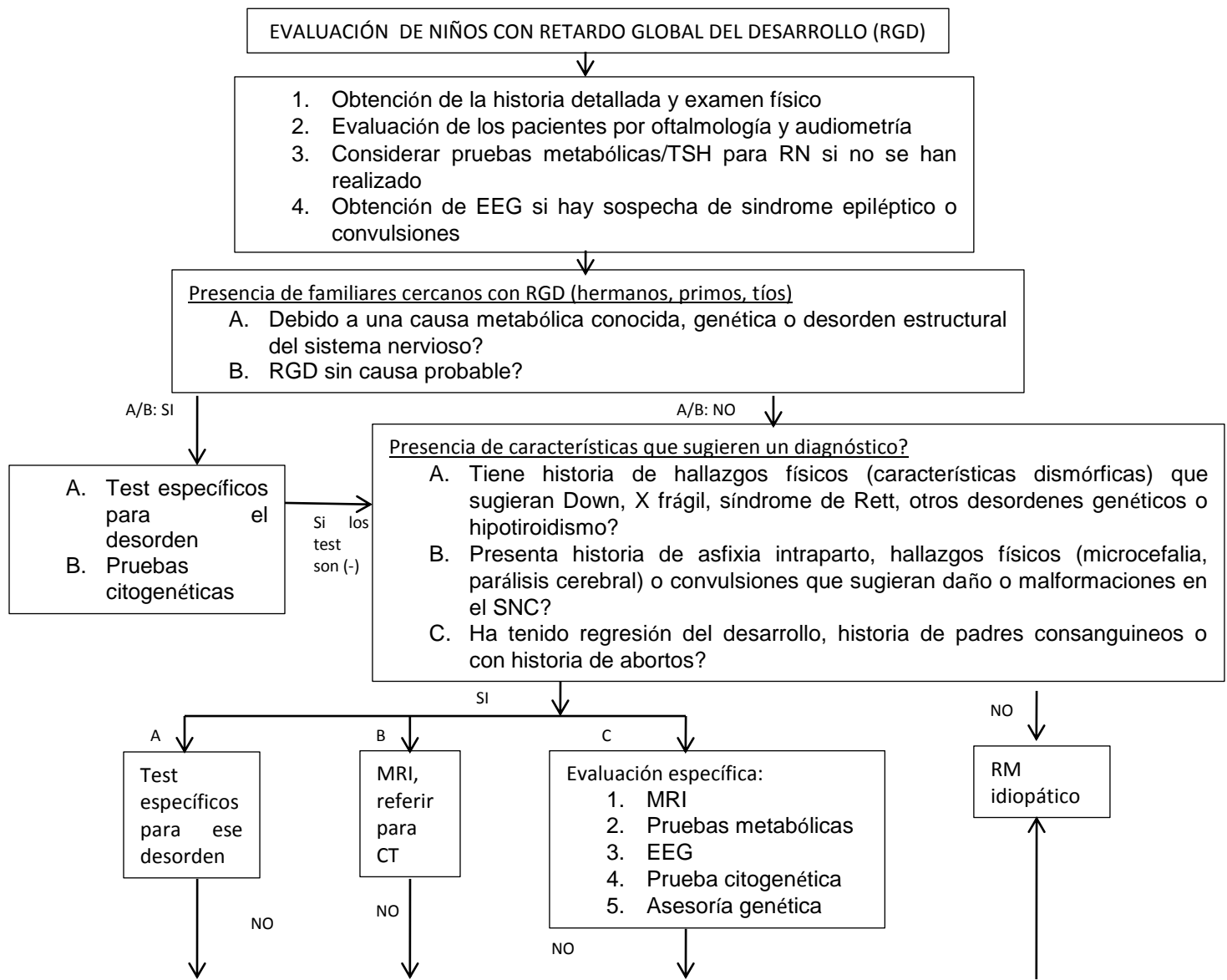


Figura 1: Algoritmo del abordaje de pacientes con RM. ¹¹ Modificado por el autor

Para que el proceso diagnóstico sea eficaz, éste debe seguir un protocolo ordenado (Fig. 1) en el que se tome, como medida inicial, la historia clínica detallada^{2,3,11,38,45,46}.

1.1.6. Métodos diagnósticos

1.1.6.1. Pruebas metabólicas

Se estima que el rendimiento de estas pruebas en pacientes con RM idiopático es inferior al 3%^{11,38,45,47}. Igualmente, se sugieren que cualquier prueba metabólica se determinará por la historia y los hallazgos del examen físico⁴⁶.

1.1.4.7. Neuroimágenes

Un individuo con RM tiene, por definición, un cerebro funcional anormal, que no necesariamente coincide con anomalías anatómicas. Se han descrito en el 34 -98% de pacientes fallecidos con estudios neuropatológicos, con RM profundo, anomalías estructurales en el cerebro⁴². En pacientes vivos con RM se detectan entre un 6-50% de anomalías mediante el uso de neuroimágenes^{11,38,45}.

Los primeros estudios sobre el uso de la tomografía computarizada (TC) en la evaluación de pacientes con Retardo Mental indicaron un bajo rendimiento diagnóstico o hallazgos no específicos de atrofia cerebral, que no contribuyen a aclarar la causa de la discapacidad intelectual^{47,48}. Estudios posteriores empleando Imágenes de Resonancia Magnética (MRI) para anomalías en el sistema nervioso central, han establecido que este es más sensible que la tomografía computarizada con un aumento en el rendimiento diagnóstico^{47,49}. Sin embargo, se considera que el uso de estas herramientas no es obligatorio y tiene un rendimiento más alto cuando existen indicios (por ejemplo, microcefalia y hallazgo neural focalizado en la exploración neurológica)⁴⁷.

1.1.4.8. Estudios genéticos

La prueba genética más ampliamente usada en el diagnóstico de RM es el cariotipo convencional, este tiene un rendimiento diagnóstico de 3.7%.^{1,2,12,38,45,50} para anomalías estructurales y de 8% para anomalías numéricas^{12,50}. La hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) es otra herramienta citogenética empleada en el diagnóstico del RM^{2,7,17,18,38,45}. Las

aberraciones teloméricas son una causa que se detecta mediante esta técnica y su rendimiento es del 7.7%.^{6,12,38,45,50}

Cariotipo

Técnica que permite la identificación de los cromosomas por medio de patrones de bandas claras y oscuras a lo largo de los mismos. Estos patrones se convirtieron en los códigos de barras con el que fácilmente se pueden identificar las aberraciones, deleciones, inversiones, inserciones, translocaciones, sitios



Figura 2: Cariotipo Giemsa-Tripsina bandeado G, resolución de 500-800 bandas, con presencia de un anillo de cromosoma 15 por deleción de 15q26. (46, XY.r(15))⁵²

frágiles y otros reordenamientos más complejos.^{51,52} (Figura 2)

Hibridación in situ fluorescente (FISH)

La hibridación “in situ” por fluorescencia es una técnica citogenética molecular en la que sondas de DNA marcadas con fluorocromos son hibridizadas sobre láminas de metafases o nucleos en interfaces para determinar la presencia o

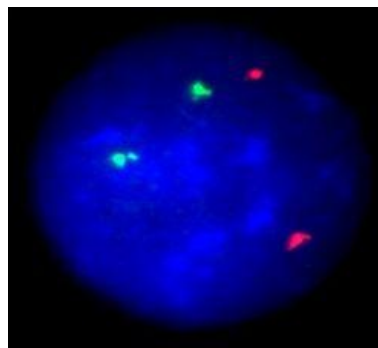
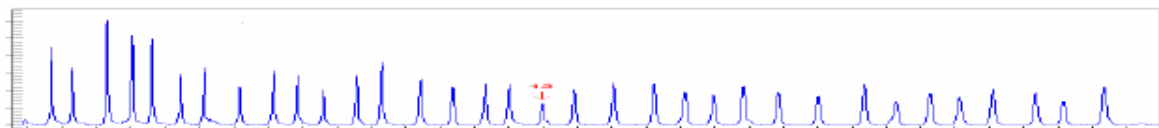
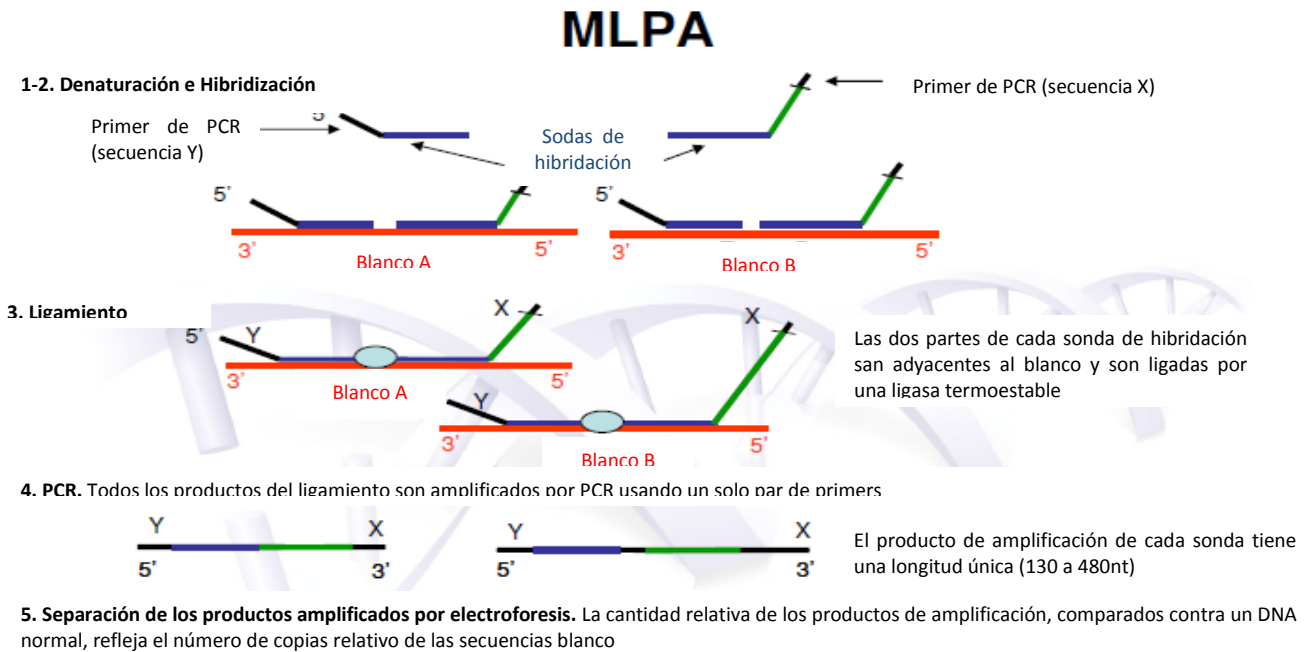


Figura 3: Célula en interfase con la técnica de FiSH⁵²

ausencia y localización de determinada secuencia.^{51,52,53} (Figura 3)

Amplificación de Sondas dependiente de Ligamiento Múltiple (MLPA)

Técnica molecular que usa 2 sondas para cada región blanco que hibridizan en regiones adyacentes una de la otra. Cada sonda está flanqueada por un par de primers universales. Posterior a la hibridación de las sondas al DNA, se da un proceso de ligamiento de las zonas adyacentes que lleva a la unión de los primers en una sola secuencia. Después de un proceso de denaturación, se realiza una PCR para amplificar las sondas que han sido ligadas. Cada producto de amplificación de las diferentes regiones blanco es de un tamaño diferente, que es separado por electroforesis capilar. Esta técnica ha sido empleada en una variedad de patologías, incluyendo cáncer, autismo, entre otras.^{24,25,26,27,54} (Figura 4)

Figura 4: Procedimiento de MLPA⁵⁴

Hibridación genómica comparativa (HCG)

La hibridación genómica comparativa (CGH), fue originalmente introducida para el análisis de tumores sólidos, de difícil cultivo. Involucraba el marcado diferencial del DNA del Tumor y una muestra de referencia normal⁵⁵. Los DNA son marcados con fluorescencia y cohibridizados, posteriormente son hibridizados en una lámina de cromosomas metafásicos normales. La ganancia o pérdida de genoma de la muestra respecto al control es representada en coeficientes que son cuantificados digitalmente.^{55,56}

1.2. REARREGLOS SUBTELOMÉRICOS Y RETARDO MENTAL

La mayoría de las regiones subteloméricas presentan una elevada concentración de genes y además son muy propensas a sufrir recombinaciones debido a la gran similitud de secuencias. Desde 1995, se reconoce que una de las causas significativas del RM idiopático son las alteraciones crípticas en las regiones subteloméricas que producen ganancias o pérdidas y provocan un desequilibrio de dosis génica^{8,21}. Estas aberraciones pueden llegar a ser la causa de un 5 a 7% de los casos de RM idiopático^{9,10}. Ello ha propiciado el desarrollo de distintas técnicas para determinar reorganizaciones subteloméricas, entre ellas la técnica de MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification), y de esta manera optimizar el manejo integral y asesoramiento genético de los pacientes con RM idiopático⁵⁷.

1.2.1. Regiones subteloméricas

Las regiones subteloméricas son regiones excepcionales del genoma que forman la transición entre las secuencias específicas del cromosoma y las repeticiones de la caperuza del final de éste^{58,59}. Estas secuencias son duplicaciones de segmentos denominados duplicones subterminales que

pueden extenderse hasta longitudes mayores de 50 kb. Sin embargo, el mecanismo por el que se generan estos duplicones a lo largo de las regiones subterminales del cromosoma es desconocido, pero se ha ligado a diferentes procesos como recombinación o traslocación^{58,59}.

Los subtelómeros de diversas especies son estructuralmente similares ya que están formados por varios elementos repetitivos, se estima que aproximadamente estas regiones abarcan el 5% del genoma con alta similitud de la secuencia (90-99.5%) entre trectos homólogos de 1Kb hasta 200Kb.^{60,61} (Figura 5)

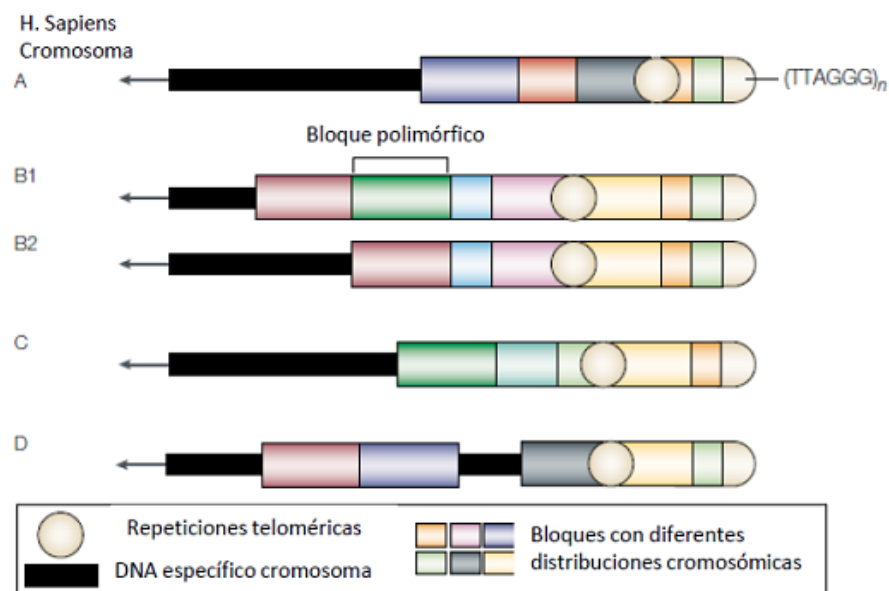


Figura 5: Representación esquemática de la región subtelomérica⁵⁸

Se han identificado en las regiones subteloméricas cuatro grandes grupos o segmentos distribuidos diferencialmente para cada cromosoma, estos consisten en: (Figura 6)

Srpt: Conocidas como repeticiones subteloméricas (**Subtelomeric repeats**), son regiones compuestas por segmentos duplicados de DNA que ocurren en dos o más regiones subteloméricas de distintos cromosomas y son exclusivas de esta región. Su tamaño se encuentra entre 10kb y 300kb dependiendo del telómero. La región central de los Srpt, es específica de cada cromosoma y rica en contenido GC.^{59,60}

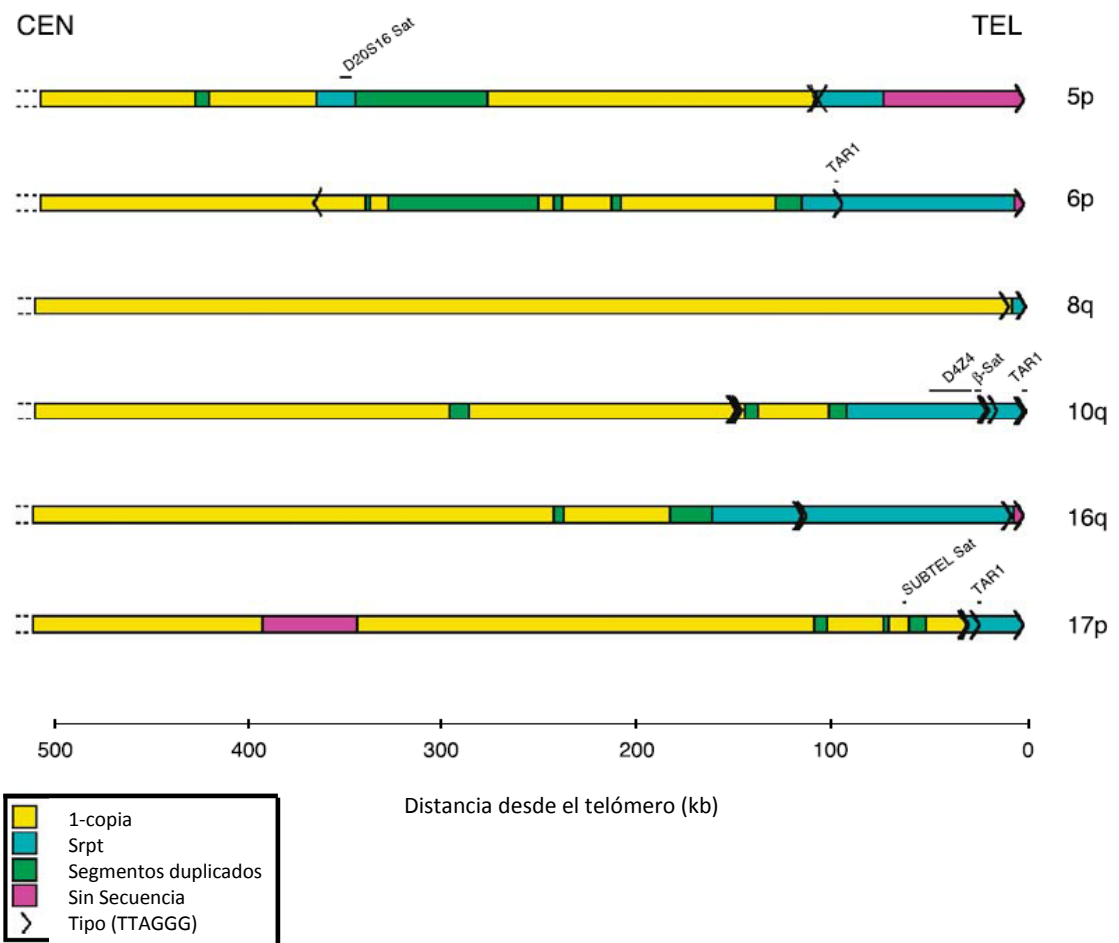


Figura 6: Representación esquemática de las diferentes regiones subteloméricas descritas en el hombre⁶⁰.

Segmentos duplicados: Son regiones altamente repetitivas (90% de identidad) de tamaño menor a 1kb, pero que no se repiten en diferentes regiones subteloméricas, son telomero-específicas.^{59,60}

Secuencias tipo TTAGGG: Tramos de secuencias TTAGGG que se repiten, pueden ubicarse entre o al final de las regiones Srpt, ocasionalmente entre los segmentos duplicados.^{58,59,60}

Transcritos Subteloméricos: Son regiones descritas para cada cromosoma con presencia de genes que se transcriben.^{60,61}

1.2.2. Recombinación de regiones subteloméricas y enfermedad

La presencia de segmentos duplicados y el número de copias de DNA variable, da lugar a estructuras alélicas variables en las regiones subteloméricas del humano, esto promueve la formación de hotspots, característica que hace probable la generación de rearrreglos crípticos⁵⁹. El apareamiento no homólogo de las regiones de los cromosomas se ha observado en meiosis⁵⁸, generando enfermedades como RM y Distrofia muscular Facioescapulohumeral (MIM #158900). (Figura 7)

1.2.3. Las regiones subteloméricas en retardo mental

Los reordenamientos cromosómicos con participación de regiones subteloméricas son una causa común de RM idiopático. Se han reportado reordenamientos subteloméricos en aproximadamente el 7% de los pacientes con esta patología^{8,9,10}. Algunas deleciones submicroscópicas en regiones subteloméricas, dan lugar a síndromes bien definidos de retardo mental, como la monosomía 1p36, el síndrome de Wolf-Hirschhorn (4p-), y el síndrome cri-du-

chat (5p-), pero la mayoría de fenotipos por defectos subteloméricos quedan por definir^{23,62,63}.

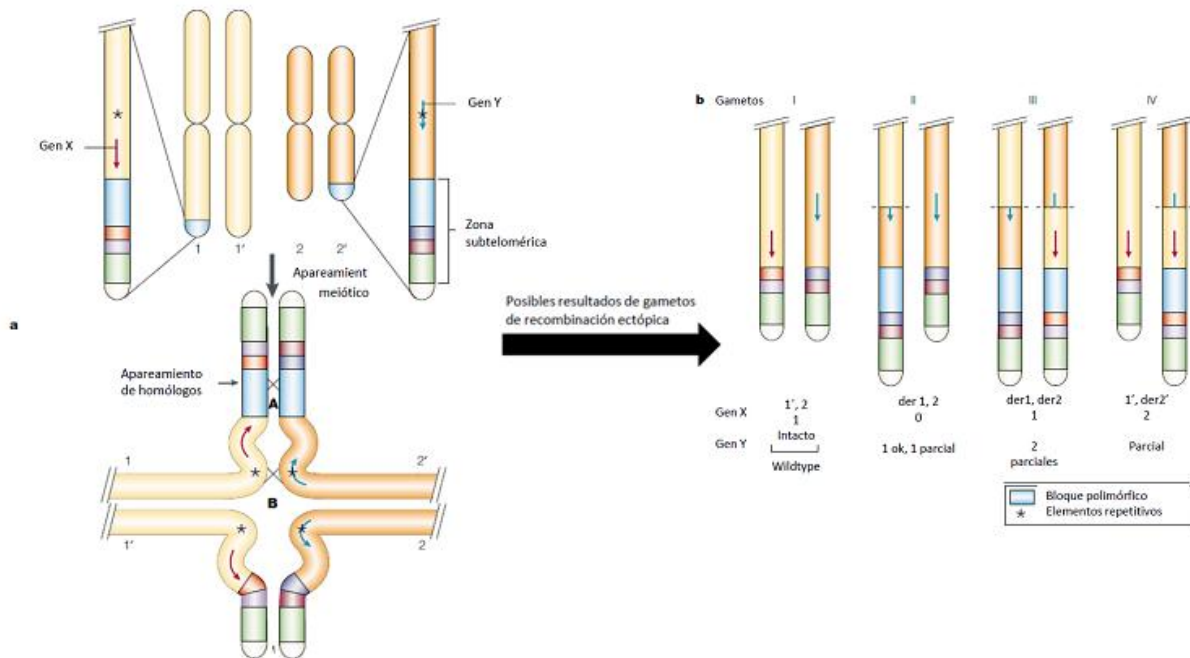


Figura 7: Recombinación alélica no homóloga en regiones subteloméricas⁵⁸.

Las características clínicas más habituales observadas en las deleciones subteloméricas corresponden a una historia familiar positiva, retraso de crecimiento prenatal, alteraciones en el crecimiento posnatal, dos o más rasgos dismórficos faciales y uno o más defectos congénitos no faciales; la microcefalia es la anomalía más constante. En los estudios del RM idiopático que analizan las alteraciones subteloméricas y seleccionan a los pacientes teniendo en cuenta estos indicadores con una puntuación de tres o más, la frecuencia de reorganizaciones aumenta hasta el doble^{23,64}.

Las regiones subteloméricas de los cromosomas corresponden mayoritariamente a bandas G negativas y morfológicamente son muy similares, por lo que resultan difíciles de detectar en el cariotipo. Entre las técnicas

alternativas más empleadas para el estudio de estas regiones está la FISH multisonda, que consiste en la hibridación de sondas subteloméricas sobre metafases y permite detectar deleciones, traslocaciones desequilibradas y equilibradas, y en menor medida duplicaciones. Sin embargo, para la rutina asistencial es una técnica laboriosa y costosa. Más recientemente se está utilizando la técnica de MLPA que –mediante una sonda específica para cada subtelomero y en una única reacción en cadena de la polimerasa (PCR)– identifica deleciones y duplicaciones de todas las regiones subteloméricas^{21,23,62,63,65}.

2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

El Retardo Mental (RM) es un trastorno frecuente en la población general, con un impacto social y económico significativo en la vida de la persona, la familia y la sociedad. El establecimiento de un diagnóstico etiológico suele ser un desafío para todos los especialistas implicados, ya que el espectro de posibles trastornos es enorme y la gama disponible de investigaciones adicionales amplia, aunque insuficiente.

Por otra parte, el simple conocimiento de la causa genera posibilidades en cuanto al establecimiento del riesgo de recurrencia, el pronóstico a corto y largo plazo, las opciones futuras de tratamiento, la disponibilidad de servicios especiales, los contactos con otros padres, y a menudo también forma el primer paso hacia el adecuado manejo de estos pacientes.^{44,57}

Se estima que las causas genéticas podrían llegar a estar implicadas en un 50% de los casos de retraso mental o del desarrollo. Sin embargo, alrededor del 40% de los pacientes con retardo mental no tienen establecida su causa y se denomina Retardo Mental Idiopático. La capacidad para determinar la causa del RM se basa en gran medida en la utilización de herramientas específicas de diagnóstico como el cariotipo, las pruebas de FISH, los estudios moleculares de diagnóstico específico, la determinación de secuencias subteloméricas. La técnica de diagnóstico genético MLPA, reconoce alteraciones subteloméricas que según la literatura mundial pueden estar involucradas hasta en un 7% de los pacientes con Retardo Mental Idiopático.

3. JUSTIFICACIÓN

El Retardo Mental (RM) es una condición heterogénea y compleja con una importante frecuencia a nivel mundial y con consecuencias graves para los pacientes, sus familias y la sociedad en general. Desde el punto de vista social y económico, se considera una de las causas principales de gastos no solamente en el sector de salud mental sino en el campo médico en general, por lo menos en los países occidentales⁶⁴. Por lo anterior debería ser un área de estudio, de investigación y de acción prioritaria.

La Legislación en el mundo, está reconociendo el derecho de estos pacientes a tener un diagnóstico y un tratamiento oportuno que les permita una adecuada integración a la sociedad.

Desde el punto de vista etiológico existen múltiples causas relacionadas con la aparición de RM, de los cuales hasta un 50% de los casos puede considerarse como una condición genética y hasta un 10% como consecuencia de eventos ambientales adversos^{7,19}. Sin embargo, alrededor del 40% de los casos tienen etiología desconocida, denominándose “Retardo Mental idiopático”, lo cual hace difícil su abordaje terapéutico.

En el diagnóstico, desde el punto de vista genético, las alteraciones cromosómicas, los síndromes monogénicos y los errores innatos del metabolismo representan causas que pueden ser reconocibles con exámenes rutinarios como el cariotipo, el FISH y las pruebas metabólicas básicas, lo cual ha permitido mejoría en cuanto al diagnóstico, el conocimiento del pronóstico y la posibilidad de tomar decisiones reproductivas.^{11,38} Sin embargo, dentro del grupo considerado como idiopático, la mayoría parece corresponder a anomalías genéticas como deleciones o duplicaciones no diagnosticables con los métodos usuales. La técnica de MLPA surge como una herramienta efectiva

en el reconocimiento de alteraciones subteloméricas involucradas hasta en un 7% del grupo de RMI, lo cual representa un avance muy significativo en la comprensión de esta patología.⁸

Lograr establecer un diagnóstico etiológico, permitirá a la medicina y las ciencias de la salud en general, contribuir al mejoramiento de la calidad de vida de los individuos con RM diseñando intervenciones relacionadas con el diagnóstico oportuno, asesoría genética y medidas de manejo integral como farmacoterapia, psicoterapia, intervención conductual, terapia física, ocupacional, de lenguaje, etc, para finalmente mejorar la calidad de vida del paciente y su familia.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Detectar rearrreglos subteloméricos en un grupo de pacientes asistentes a la consulta del Instituto de genética de la Universidad Nacional de Colombia, de la consulta de pediatría y neuropoediatría del Hospital de La Misericordia y el Hospital Militar Central, diagnosticados como retardo mental idiopático, sindrómico o aislado.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer la presencia de rearrreglos subteloméricos a través de la técnica MLPA en un grupo de pacientes colombianos con retardo mental idiopático.
2. Determinar la frecuencia y tipo de rearrreglos subteloméricos en el grupo de pacientes colombianos con retardo mental idiopático.
3. Establecer el origen de los rearrreglos subteloméricos como “de novo” o hereditarios.
4. Describir el cuadro clínico de los pacientes en los que se encuentran rearrreglos subteloméricos y compararlos con cuadros reportados en la literatura.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

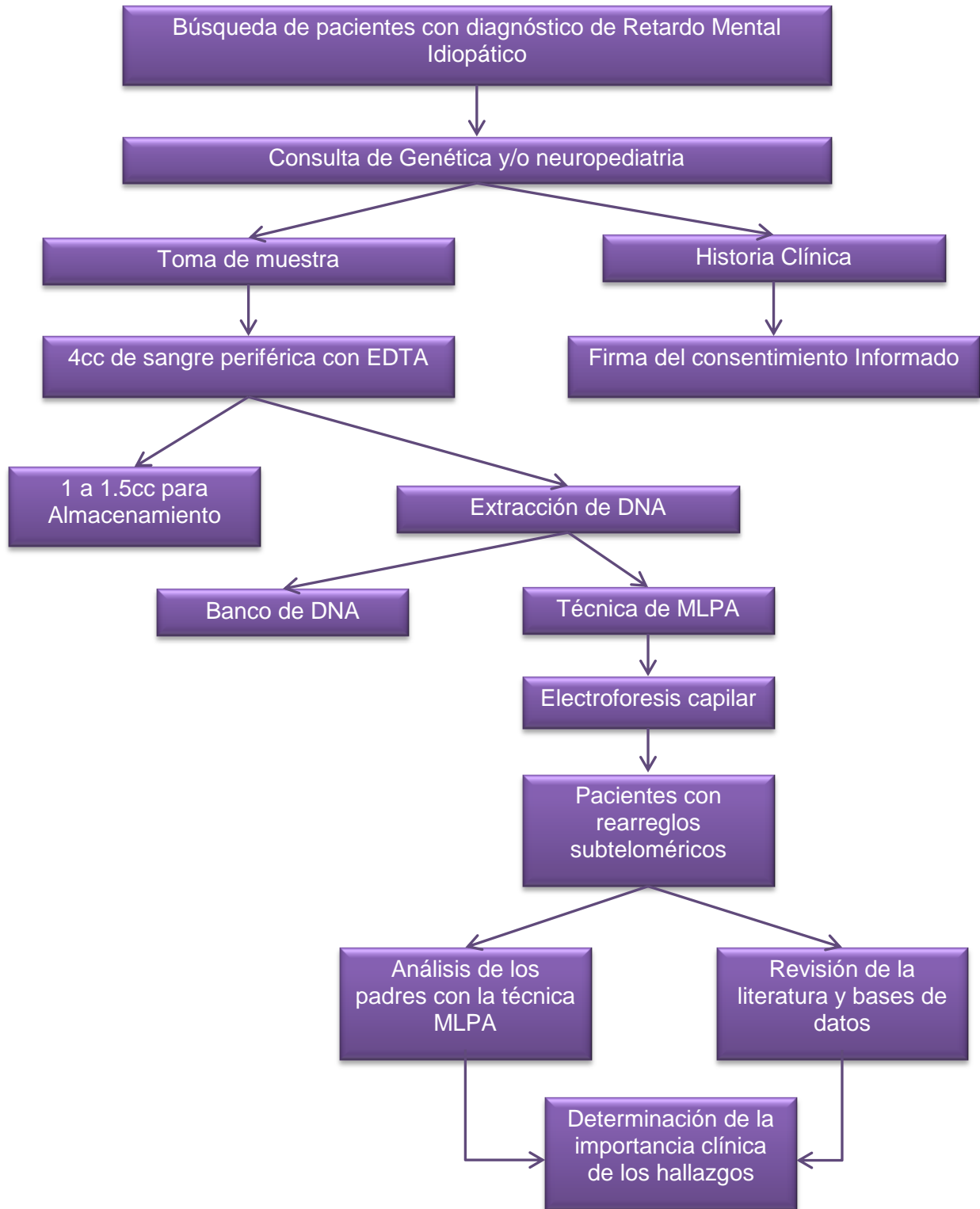


Figura 8: Diseño Metodológico.

5.1. COLECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS

La información de los pacientes fue recogida mediante entrevista directa con los padres de los pacientes en la mayoría de los casos, en otros por la revisión de las historias clínicas. Esta información fue consignada en el formato establecido para esto. (ANEXO A). Durante las consultas se obtuvo la firma del consentimiento informado aprobado por los comités de ética de la Universidad Nacional de Colombia, el Hospital Militar Central y el Hospital de la Misericordia (ANEXO B).

5.2. PACIENTES

Se analizaron 117 pacientes con un rango de edad entre 5 y 27 años con diagnóstico de Retardo mental limítrofe, leve, moderado y severo, remitidos de los servicios de neuropediatría y genética del Hospital Militar central y Hospital de la Misericordia, la consulta en genética del Instituto de Genética de la Universidad Nacional, instituciones de educación especial (Aconir, Construir Jugando, Fundación Calberg) y la Secretaria Distrital de Integración social, a los cuales se les realizó historia clínica completa y examen físico en el IGUN

La muestra de sangre se tomó con todas las medidas de asepsia necesarias, posterior a la firma del consentimiento informado.

Para dar cumplimiento al objetivo 3, fue necesario tomar una muestra de sangre de los padres de los pacientes que presentaron rearrreglos subteloméricos, a quienes se les realizó el procedimiento de MLPA.

5.2.1. Criterios de inclusión

Pacientes con RM con o sin anomalías congénitas, que tuvieran los dos padres, que no tuvieran un diagnóstico etiológico después de realizadas las pruebas pertinentes consideradas por el especialista y que sean mayores de 5 años.

5.2.2. Criterios de exclusión

Pacientes con antecedentes o sospecha de trauma durante el parto, anoxia o hipoxia intrauterina o post-parto, infección del sistema nervioso central o prematuridad extrema (<32 semana)

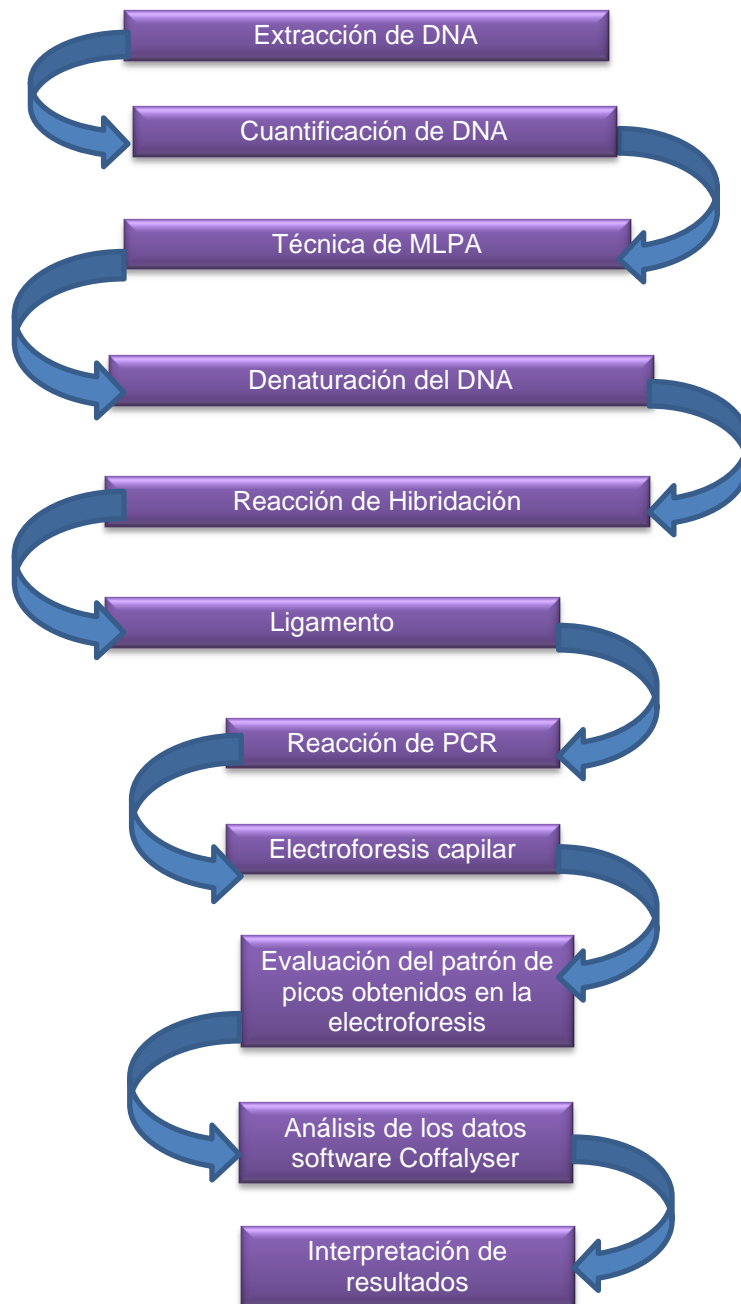


Figura 9: Esquema metodológico para la técnica y análisis de resultados de MLPA .

5.3. TOMA DE MUESTRA

Se tomó una muestra de sangre de 4cc en un tubo con anticoagulante EDTA por punción venosa, procedimiento que implicó un riesgo mínimo ya que se tomaron las medidas necesarias de asepsia para minimizar el riesgo de infección y fue tomada por personal capacitado para ello.

5.4. EXTRACCIÓN DE DNA

La extracción de DNA se realizó a partir de sangre periférica con el Kit Ultra clean DNA blood Isolation Kit 100 purification, a partir de una muestra de 300 µl de sangre, según el protocolo establecido por el fabricante. El DNA obtenido fue cuantificado en el equipo NanoDrop, según las especificaciones de uso del laboratorio de equipos comunes de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

5.5. TECNICA DE MLPA

Para cada muestra se llevó a cabo el procedimiento de MLPA⁵⁴ (Amplificación de Sondas dependiente de Ligamiento Múltiple) con el kit MLPA MRC Holland para Telómeros (SALSA MLPA kit P070 Human Telomere-5), el cual contiene sondas para detectar deleciones o duplicaciones de cada región subtelomérica. La mayoría de estas sondas, han sido designadas a un gen en la región proximal al telómero. Para el caso de los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22, las pruebas están dirigidas hacia el brazo q solamente. El kit P070 contiene una sonda para cada una de las dos regiones pseudoautosómicas (PAR) X / Y, así como dos pequeñas sondas sintéticas MLPA para las secuencias del cromosoma Y no teloméricas específicas (Tabla 2).

Tabla 2: SALSA MLPA P070-B1 Human Telomere-5 probemix (Prueba para humanos)

Longitud (nt)	Posición cromosoma	Gen detectado	Sonda de MLPA	MapView
64-70-76-82	Q-fragmentos: Cantidad de DNA; solo visibles con menos de 100ng de DNA			
88-92-96	D-fragmentos: Baja señal, fragmentos de 88 o 96 indican denaturación incompleta			
100	X-fragmento: Específico para el cromosoma X (gen AMOT; X-111.95)			
105	Y-fragmento: Específico para el cromosoma Y (gen UTY; Y-013.98)			
118	Y-fragmento: Específico para el cromosoma Y (DDX3Y; Y-013.54)			
132	1q	SH3BP5L (KIAA1720)	04084-L03605	01-247.08
139	2q	ATG4B (=APG4B)	02781-L03168	02-242.25
145	3q	KIAA0226	02690-L02842	03-198.88
152	4q	FRG1	02691-L02843	04-191.10
160	5q	GNB2L1	02790-L02232	05-180.60
166	6q	TBP	02694-L02844	06-170.71
172	7q	VIPR2	02793-L03167	07-158.63
179	8q	RECQL4	02695-L00610	08-145.71
186	9q	EHMT1	02792-L02846	09-139.78
193	10q	ECHS1	02696-L02847	10-135.03
202	11q	IGSF9B (=KIAA1030)	02697-L02848	11-133.29
211	12q	ZNF10	02686-L02849	12-132.24
218	13q	CDC16	02698-L00753	13-114.03
226	14q	MTA1	02699-L02850	14-104.99
233	15q	TM2D3 (=FLJ22604)	02701-L02851	15-100.01
241	16q	GAS8 (=GAS11)	02702-L00734	16-088.64
250	17q	SECTM1	02703-L03169	17-077.87
258	18q	CTDP1	02704-L03607	18-075.58
265	19q	BC-2	02705-L02853	19-063.76
274	20q	UCKL1 (=FLJ20517)	02706-L00642	20-062.05
281	21q	S100B	02587-L02854	21-046.85
290	22q	ARSA	02707-L00661	22-049.41
298	X/Yq (PAR2)	VAMP7 (=SYBL1)	02708-L02855	X-154.82 + Y-057.68 (región PAR)
306	1p	TNFRSF18	02270-L01762	01-001.13
315	2p	ACP1	02709-L02856	02-000.27
323	3p	CHL1	02896-L02363	03-000.34
329 *	4p	PIGG	14440-L16146	04-000.51
337	5p	CCDC127 (=LOC133957)	02791-L02233	05-000.26
346	6p	IRF4	04077-L03462	06-000.34
355	7p	UNC84A	02780-L02857	07-000.84
362	8p	FBXO25	02715-L00973	08-000.40
370	9p	DOCK8 (=FLJ00026)	02716-L00688	09-000.38
379 ¥	10p	ZMYND11 (=BS69)	05180-L16343	10-000.22
387	11p	BET1L	02784-L02226	11-000.20
393	12p	JARID1A (=RBBP2)	02787-L02229	12-000.29
402 +	"13p"	PSPC1	02717-L03608	13-019.25 (Acrocentrico)
409 +	"14p"	ADPRTL2	02718-L00732	14-019.90 (Acrocentrico)
418 +	"15p"	NDN	04026-L01542	15-021.48 (Acrocentrico)
427	16p	DECR2	02720-L00648	16-000.40
436	17p	RPH3AL	04081-L03465	17-000.18
444	18p	THOC1	02789-L02231	18-000.20
450	19p	PPAP2C	03501-L02880	19-000.23
459	20p	ZCCHC3 (=FLJ22115)	02723-L00641	20-000.23
466 +	"21p"	STCH	02724-L00334	21-014.68 (Acrocentrico)
478 + ¥	"22p"	IL17RA	02725-L16344	22-015.96 (Acrocentrico)
484 ¥	X/Yp (PAR1)	SHOX	03714-L16345	X/Y-000.52 (región PAR)

El procedimiento de MLPA cuenta con cuatro fases divididas en dos días. Este se llevó a cabo, según las instrucciones del fabricante. (Tabla 3)

5.5.1. Denaturación del DNA (Dia 1)

1. Marcar tubos de PCR de 0.2 ul para cada una de las muestras.
2. Adicionar 5uL de DNA en cada tubo y en otro solución TE o agua para el control.
3. Colocar los tubos en el termociclador e iniciar el procedimiento de denaturación: 5 minutos a 98°C, enfriar las muestras a 25°C.
4. Continuar con el proceso de hibridación

5.5.2. Reacción de Hibridación (Dia1)

5. Preparar el Master Mix de hibridación que contiene para cada reacción: 1.5uL de buffer MLPA + 1.5uL de Mix de sondas. Mezclar bien por pipeteo o vortex.
6. Sin sacar los tubos del termociclador, y mientras este en 25°C, adicionar 3uL de master mix de hibridación a cada tubo, mezclar bien por pipeteo.
7. Continuar el programa de termiciclado: Incubar por 1 minuto a 95°C, dejar de 16 a 20 horas a 60°C.

5.5.3. Ligamiento (Día 2)

8. Preparar el Master mix de ligamiento: 3uL de buffer A Ligasa-65 + 3uL de buffer B Ligasa-65 + 25uL de dH₂O, mezclar bien por pipeteo o vortex.
9. Adicionar 1uL de Ligasa-65 por cada reacción al Master mix de ligamiento. Mezclar gentilmente por pipeteo, nunca por vortex.
10. Continuar con el programa de termociclado a 54°C.
11. En el termociclador, a 54°C, adicionar 32 uL del master mix de Ligamiento a cada tubo, mezclar por pipeteo.

12. Continuar el programa de termociclado: 15 minutos a 54°C (para el ligamiento), seguido por 98°C para inactivación por calor de la Ligasa-65. Pausar el termociclador a 15°C.

Nota: En este punto el procedimiento puede detenerse. Los productos de ligamiento pueden ser almacenados a 4°C hasta por una semana y a -20°C por largos periodos de tiempo.

5.5.4. Reacción de PCR (Día 2)

13. Marcar nuevos tubos de 0.2uL para la reacción de PCR, cubrirlos con papel aluminio.
14. Preparar el buffer mix PCR que contiene para cada reacción: 4uL de SALSA PCR buffer + 26uL de dH₂O. Mezclar brevemente por vortex
15. Adicionar 30uL de buffer mix PCR a cada tubo nuevo.
16. A temperatura ambiente, transferir 10uL del producto de ligamiento (paso 12) a su respectivo tubo de PCR.
17. Preparar el master mix polimerasa que contiene para cada reacción: 2uL de primers SALSA PCR + 2 uL de buffer de dilución de enzima SALSA PCR + 5.5uL de dH₂O + 0.5uL de SALSA polimerasa. Mezclar bien por pipeteo, no vortex, almacenar en hielo hasta su uso.
18. Colocar los tubos en el termociclador, iniciar programa a 60°C.
19. Mientras los tubos están en el termociclador a 60°C, adicionar 10uL del mix de polimerasa a cada tubo, mezclar por pipeteo y continuar inmediatamente el programa de termociclado: 35 ciclos de 30 segundos a 95°C, 30 segundos a 60°C y 60 segundos a 72°C. Finalizar con 20 minutos de incubación a 72°C y llevar a temperatura de 15°C hasta iniciar la electroforesis capilar.

Nota: Los productos de PCR pueden ser almacenados a 4°C hasta por una semana y a -20°C por largos periodos de tiempo.

5.6. ELECTROFORESIS CAPILAR

La electroforesis capilar se llevó a cabo en los equipos ABI-Prism 310 y ABI-3500

► Pre-tratamiento y características para electroforesis capilar en ABI-Prism 310

Posterior a la reacción de PCR, mezclar 0.75uL de producto de PCR + 0.75uL de agua + 0.5 de marcador de peso (LIZ 500) + 13.5uL de formamida HiDi. Incubar por 2 minutos a 80°C

Capilar de 47cm, POP4, voltaje de inyección de 1.6kV, tiempo de inyección 15 segundos.

► Pre-tratamiento y características para electroforesis capilar en ABI-3500

Posterior a la reacción de PCR, mezclar 7uL de producto de PCR + 0.3 de marcador de peso (LIZ 500) + 9uL de formamida HiDi. Incubar por 2 minutos a 80°C

Capilar de 50cm, POP4, voltaje de inyección de 1.6kV, tiempo de inyección 15 segundos, voltaje de corrida 15kV.

Tabla 3: Reactivos y condiciones para el procedimiento de MLPA

Día	Fase	Reactivos	Programa termociclador	
1	Denaturación de DNA	5uL de DNA	1. 98°C 2. 25°C	5 minutos pausa
1	Reacción de hibridación	Master mix de Hibridación: 1.5uL de buffer MLPA + 1.5uL de mix de sondas Adicionar 3uL a cada tubo.	3. 95°C 4. 60°C	1 minuto pausa
2	Reacción de ligamiento	Master mix ligamiento: 3uL de buffer A Ligasa-65 + 3uL de buffer B Ligasa-65 + 25uL de dH2O + 1uL de ligasa. Adicionar 32uL a cada tubo.	5. 54°C 6. 54°C 7. 98°C 8. 15°C	Pausa 15 minutos 5 minutos pausa
2	Reacción de PCR	Mix de buffer PCR: 4uL de SALSA PCR buffer + 26uL de dH2O. Adicionar 30uL en un tubo nuevo + 10uL de producto de ligamiento Master mix polimerasa: 2uL de primers SALSA PCR + 2 uL de buffer de dilución de enzima SALSA PCR + 5.5uL de dH2O + 0.5uL de SALSA polimerasa. Adicionar 10uL a cada tubo.	9. 60°C 35 ciclos 10. 72°C 11. 15°C	Pausa •95°C/30seg •60°C/30seg •72°C/60seg 20 minutos Pausa

5.7. EVALUACIÓN DEL PATRON DE PICOS DE LA ELECTROFORESIS

Una vez obtenidos los resultados de la electroforesis capilar, se llevó a cabo una examinación visual de los picos, con el fin de prevenir resultados falsos positivos. Esta evaluación permite establecer cuales corridas pueden usarse para el análisis de datos y cuales deben repetirse. Este procedimiento se realizó según las recomendaciones del fabricante del kit y teniendo en cuenta el formato de lista de chequeo de datos crudos (ANEXO C) y el diagrama de flujo de patrones para picos (ANEXO D), recomendados también por el fabricante.⁵⁴(Figura 10)

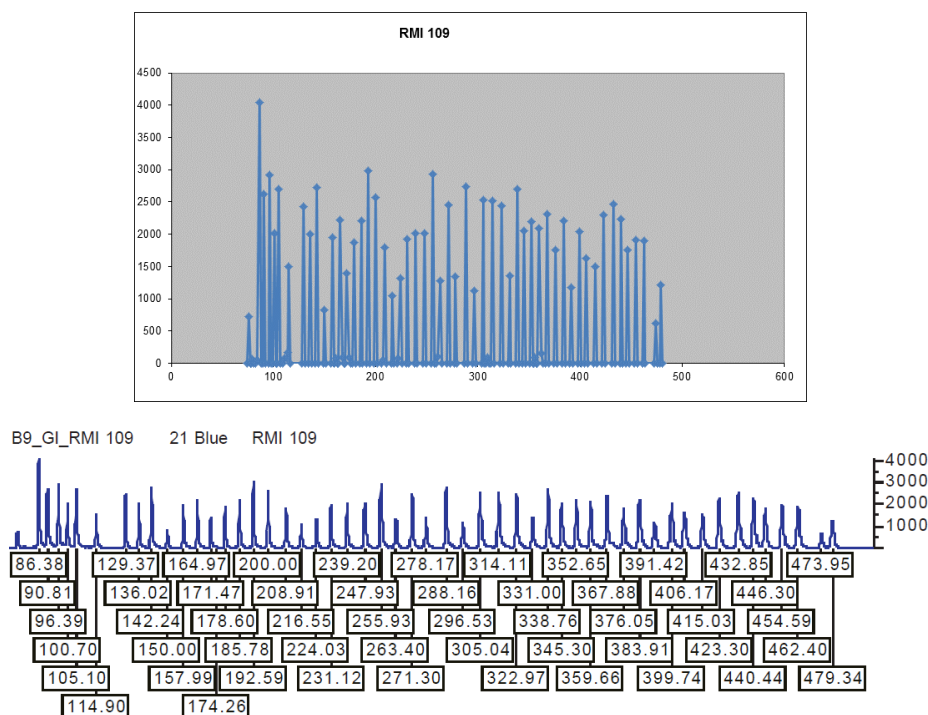


Figura 10: Gráfica de los picos obtenidos posterior al procedimiento de electroforesis capilar.

5.8. ANÁLISIS DE LOS DATOS

El análisis de los datos obtenidos de la electroforesis capilar, se llevó a cabo en el software Coffalyser, recomendado por el fabricante del kit de MLPA. (<http://www.mrc-holland.com/WebForms/WebFormMain.aspx>). Aquellos cuya relación de fluorescencia con las sondas del control empleado fue inferior a 0.7, fueron considerados como deleciones, las relaciones superiores a 1.3 como duplicaciones. Todos los pacientes que cumplieron este criterio fueron confirmados con el kit SALSA MLPA P036 Telomere-3, que cubre regiones colindantes al kit P070 empleado en este estudio. (ANEXO E)

Los resultados obtenidos del software, fueron comparados con la base de datos de variantes genéticas; Database of genomic variants.

El análisis de las variables se realizó manualmente.

6. RESULTADOS

6.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se estudiaron 119 pacientes diagnosticados como retardo mental idiopático con o sin anomalías congénitas.

De los 119 pacientes, 1 tuvo ienen retardo mental limítrofe, 43 retardo mental leve, 68 retardo mental moderado, 6 retardo mental severo y 1 retardo mental profundo. 87 de los pacientes de este estudio fueron son sindrómicos y 32 son no sindrómicos. (Figura 11)

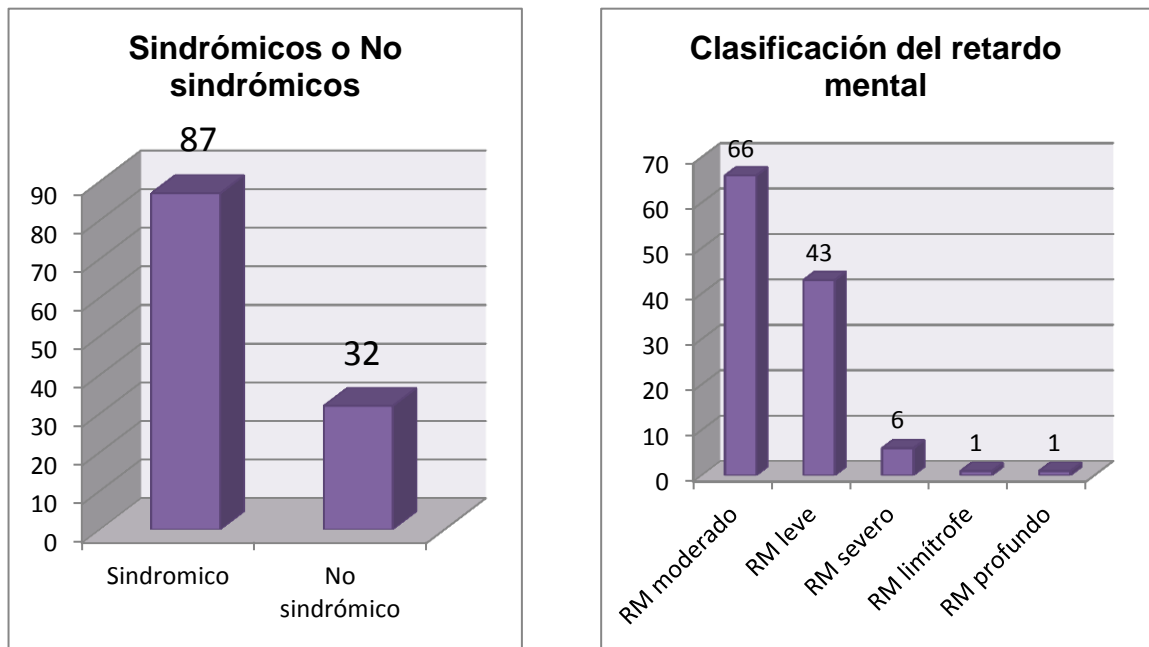


Figura 11: **A.** Gráfica de la distribución de pacientes en sindrómicos o no sindrómicos, **B.** Gráfica de la distribución de pacientes según clasificación del retardo.

El grupo de pacientes se encontraba entre los 5 y 27 años, **66** pacientes pertenecían al género masculino (55,5%) y **53** al género femenino (44,5%), **77**

eran procedentes de Bogotá, **2** de Cartagena, **2** de Barranquilla, **2** de Ibagué, **2** de Villavicencio, los **38** restantes de diferentes municipios de Colombia. (Figura 12)

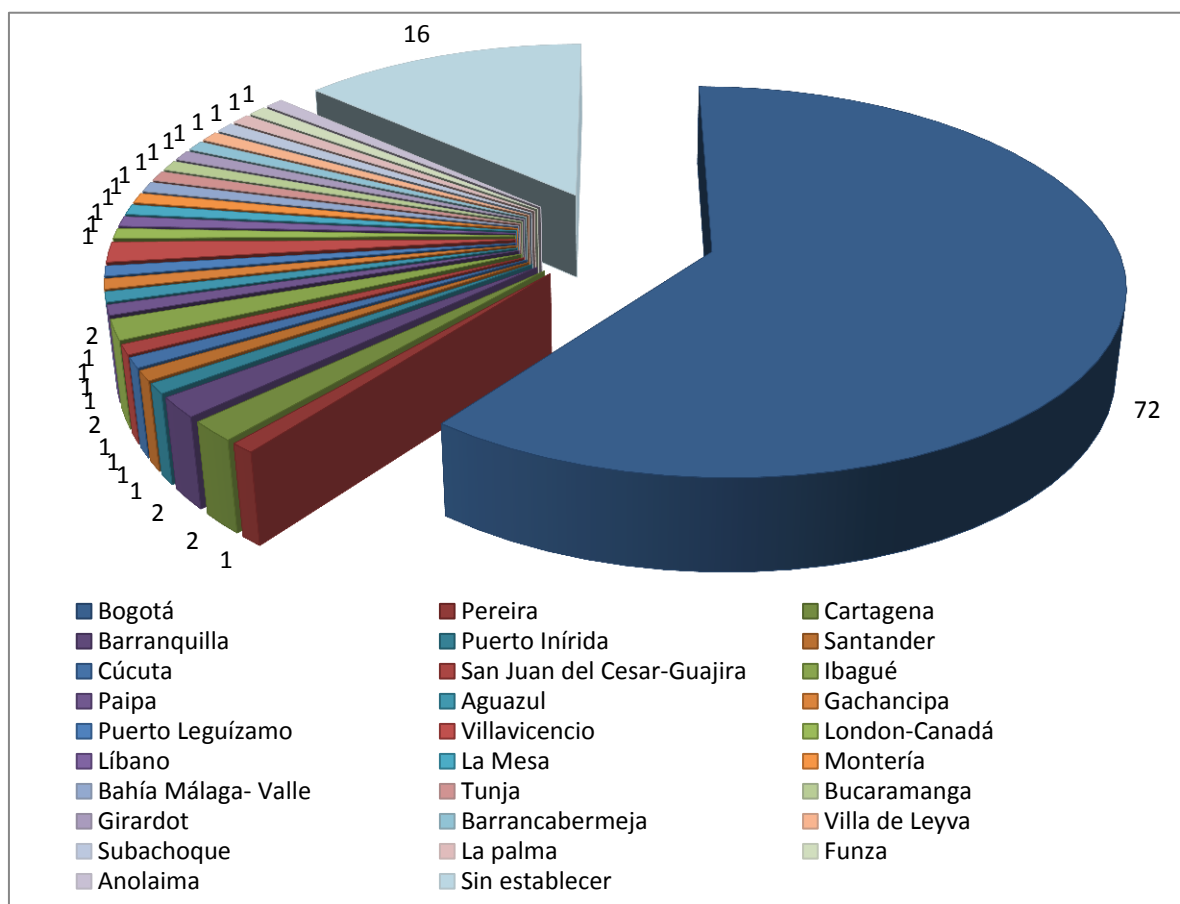


Figura 12: Procedencia de los 117 pacientes participantes en el estudio

Del total de pacientes **13** fueron remitidos del Hospital de la Misericordia, **46** del Hospital Militar Central, **26** del Instituto de Genética, **7** del Hospital Infantil Universitario San José, **9** del Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt, **9** de consultas particulares y **9** de otras instituciones (ACONIR, Construir jugando, Secretaria Distrital de Integración Social, Fundación Calberg). (Tabla 4)

5 pacientes tenían padres consanguíneos y 17 antecedentes familiares de Retardo mental. (Tabla 5). Los datos de otras pruebas diagnósticas de los pacientes están consignadas en el ANEXO F.

Tabla 4: Lugar de remisión de los pacientes participantes en el estudio

Lugar de remisión		
Hospital Militar Central	HOMIC	46
Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt	IOIR	9
Instituto de Genética de la Universidad Nacional	IGUN	26
Hospital de la Misericordia	HOMI	13
Hospital Infantil Universitario de San José	HSJ	7
OTRA	Fundación Calberg, Construir Jugando, Secretaria de Integración Social, ACONIR	9
PARTICULAR		9

El resultado de la prueba de MLPA para 114 de los 119 pacientes fue normal, es decir ninguno de ellos presentó rearrreglos subteloméricos de acuerdo al kit empleado. (Figura 13)

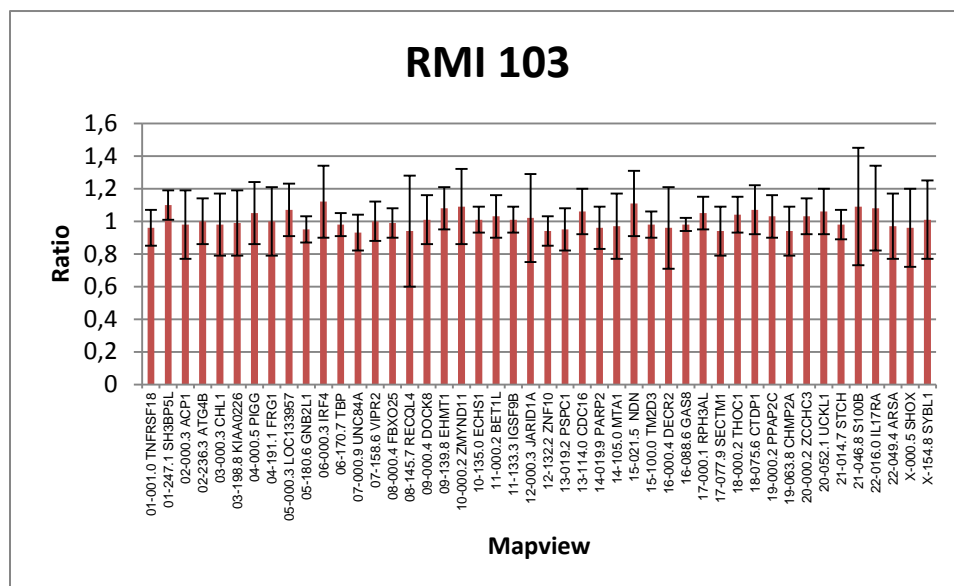


Figura 13: Ejemplo de la gráfica obtenida como resultado en la prueba de los 114 pacientes sin rearrreglos subteloméricos.

Tabla 5: Información general de los 119 pacientes con retardo mental participantes en el estudio.

Código	Edad (años)	GENERO	Procedente	Lugar de Remisión	Padres consanguíneos	Antecedentes	Sindrómicos (S) o no sindrómicos (NS)	Clasificación
RMI 001	7a	M	Bogotá	OTRA	No		NS	RM leve
RMI 002	8a	F	Bogotá	HOMIC	No		S	
RMI 003	4a 3m	F	Puerto Inirida	IGUN	No		S	RM moderado
RMI 004	14a	M	Bogota	IGUN	No		S	RM moderado
RMI 005	11a	M	Santander	HOMIC	No		S	RM moderado
RMI 006	8a	M	Bogotá	HOMIC	No		S	RM leve
RMI 007	18a	M	Bogotá	HOMIC	No		S	RM moderado
RMI 008	12a	F	Bogotá	IGUN	No		S	
RMI 009	19a	M	Cúcuta	OTRA	No	RM en Tío materno	S	RM moderado
RMI 010	24a	M	Bogotá	IGUN	No	RM en Tío materno	S	RM moderado
RMI 011	10a	F	Bogota	HSJ	No		S	RM limitrofe
RMI 012	13a	M	San Juan del Cesar	IGUN	No		S	RM moderado
RMI 013	11a	M	Ibague	PARTICULAR	No		S	RM moderado
RMI 014	12a	F	Bogotá	HSJ	No	Hermano con RM moderado	S	RM moderado
RMI 015	16a	F	Bogotá	HSJ	No		S	RM severo
RMI 016	27a	M	Bogotá	IGUN	No		S	RM Severo
RMI 017	20a	M	Bogotá	IGUN	Si	Prima en 2do grado Síndrome de Rett	NS	RM moderado
RMI 018	15a	M	Paipa	IGUN	No		S	RM leve
RMI 019	8a	M	Aguazul	HOMI	No		S	RM moderado
RMI 020	9a	F	Ibague	HOMI	No		NS	RM moderado
RMI 021	11a	F	Bogotá	HOMI	No		S	RM severo
RMI 022	16a	M	Bogotá	IGUN	No		NS	RM leve

Código	Edad (años)	GENERO	Procedente	Lugar de Remisión	Padres consanguíneos	Antecedentes	Sindrómicos, no sindrómicos	Clasificación
RMI 023	13a	F	Bogotá	IOIR	No		S	RM moderado
RMI 024	15a	M	Bogotá	PARTICULAR	No		S	RM leve
RMI 025	4a	M	Gachancipa	PARTICULAR	No		S	RM moderado
RMI 026	14a	F	Puerto leguizamo	HOMIC	No		S	RM moderado
RMI 027	7a	M	Villavicencio	HOMIC	No		S	RM moderado
RMI 028		F		HOMIC	No		S	RM moderado
RMI 029	15a	F	Libano	HOMIC	No		S	RM moderado
RMI 030	9a	F	Villavicencio	HOMIC	No		S	RM moderado
RMI 031	8a	F	Bogotá	HOMI	No		S	RM moderado
RMI 032	5a	F	London-Canada	HOMI	No	Primo materno autista	S	RM severo
RMI 033	4a	M	Bogotá	PARTICULAR	Si		S	RM moderado
RMI 034	12a	F	Bogotá	OTRA	No		S	RM moderado
RMI 035	9a	F	Bogotá	IGUN	No		S	RM moderado
RMI 036	12a	M	Bogotá	OTRA	No	2 tíos de la mama sordomudos y con RM, sobrino materno autista	S	RM moderado
RMI 037	10a	M	Bogotá	OTRA	No		S	RM moderado
RMI 038	12a	F	La Mesa	HOMI	No		S	RM leve
RMI 039	11a	F	Bogotá	HOMIC	No		NS	RM leve
RMI 040	13 a	M	Monteria	HOMIC	No		S	RM leve
RMI 042	16a	M	Bahía Málaga	HOMIC	No		S	RM leve
RMI 043	12a	M	Bogotá	HOMIC	No		NS	RM moderado
RMI 044	17a	M	Bogotá	OTRA	No		NS	RM profundo
RMI 045	21a	F	Bogotá	OTRA	No		S	RM moderado

Código	Edad (años)	GENERO	Procedente	Lugar de Remisión	Padres consanguíneos	Antecedentes	Sindrómicos (S) o no sindrómicos (NS)	Clasificación
RMI 046	8a3m	M	Bogotá	HOMI	No		S	RM moderado
RMI 047	16a	F	Bogotá	PARTICULAR	No		S	RM leve
RMI 048	17a	F	Bogotá	OTRA	No		S	RM severo
RMI 049	5a	F	Bogotá	IGUN	No		NS	RM leve
RMI 050	3a	F	Bogotá	HOMIC	No		S	RM moderado
RMI 051	15a	M	Bogotá	HOMIC	No		NS	RM leve
RMI 052	15a	F	Bogotá	HOMIC	No		S	RM moderado
RMI 053	10a	F	Bogotá	HOMIC	No	Primo 2do grado RM	NS	RM leve
RMI 054	11a	M	Bogotá	HOMIC	No		S	RM moderado
RMI 055	9a	M	Bogotá	IOIR	No		NS	RM leve
RMI 056	15a	M	Bucaramanga	HOMIC	No		S	RM moderado
RMI 057	17a	M	Zipacon	PARTICULAR	No		S	RM moderado
RMI 058	19a	M	Bogotá	IGUN	No		S	RM moderado
RMI 059	12a	F	Bogotá	IGUN	Si		S	RM leve
RMI 060	15a	M	Bogotá	IGUN	No		S	RM leve
RMI 061	14a	F	Bogotá	IGUN	No		S	RM leve
RMI 062	4a 6m	M	Tunja	HOMIC	No		S	RM moderado
RMI 063	16a	M	Bogotá	HOMIC	No		S	RM moderado
RMI 064	9a	M	Girardot	HOMIC	No		S	RM leve
RMI 066	5a	M	Bogotá	HOMIC	No		NS	RM moderado
RMI 067	16a	M	Bogotá	IOIR	Si	Primos 3er grado maternos con RM, síndrome de Down	NS	RM leve
RMI 068	2a	F	Bogotá	IOIR	No		NS	RM leve

Código	Edad (años)	GENERO	Procedente	Lugar de Remisión	Padres consanguíneos	Antecedentes	Ssindrómicos (S) o no sindrómicos (NS)	Clasificación
RMI 069	14a	M	Bogotá	HOMIC	No		NS	RM leve
RMI 070	11a	F	Bogotá	HOMIC	No		S	RM leve
RMI 071	14a	M	Barranquilla	HOMIC	No	Primos maternos con RM	NS	RM leve
RMI 072	12a	F	Bogotá	IOIR	No		S	RM moderado
RMI 073	16a	F	Neiva	HOMIC	No		S	RM leve
RMI 074	9a	M	Barrancabermejar	HOMIC	No		NS	RM moderado
RMI 075	18a	F	Bogotá	HOMIC	No	Tio paterno con RM	NS	RM leve
RMI 076	12a	M	Bogotá	HOMIC	No		NS	RM moderado
RMI 077	7a	M	Villa de Leyva	IOIR	SI		NS	RM leve
RMI 078	13a	F	Bogotá	HOMIC	No		NS	RM leve
RMI 079	18a	F	Bogotá	IGUN	No		S	RM moderado
RMI 080	15a	M	Bogotá	IGUN	No		S	RM moderado
RMI 081	8a	M	Subachoque	IGUN	No	Prima paterna con RM	S	RM leve
RMI 082	7a7m	M	Bogotá	PARTICULAR	No		S	RM severo
RMI 083	6a	F	Bogotá	IGUN	No		S	RM moderado
RMI 084	9a	M	Bogotá	IGUN	Si		S	RM leve
RMI 085	13a	F	Bogotá	HOMI	No		S	RM leve
RMI 086	10a	M	Bogotá	IGUN	No		S	RM severo
RMI 087	6a	F	Bogotá	IGUN	No	Sobrina paterna autista	S	RM leve
RMI 088		F		HOMIC	No		S	RM moderado
RMI 089		M		HOMIC	No		NS	RM leve
RMI 090	11a 11m	M	Bogotá	HOMIC	No	Sind down prima 2do grado	S	RM leve

Código	Edad (años)	GENERO	Procedente	Lugar de Remisión	Padres consanguíneos	Antecedentes	Sindrómicos (S) o no sindrómicos (NS)	Clasificación
RMI 091		F		HOMIC	No		S	RM moderado
RMI 092	9a	M	Bogotá	HOMIC	No		NS	RM leve
RMI 093	7a	F	La Palma	HOMIC	No	3 primos maternos 2do grado con RM	NS	RM moderado
RMI 094		M	Bogotá	HOMIC	No		NS	RM leve
RMI 095		M		HOMIC	No		S	RM moderado
RMI 096		M		HOMIC	No		S	RM moderado
RMI 097		M		HOMIC	No		S	RM moderado
RMI 098		F		HOMIC	No		S	RM moderado
RMI 099		F		HOMIC	No		S	RM leve
RMI 100		F		HOMIC	No		NS	RM leve
RMI 101		F		HOMIC	No		S	RM leve
RMI 102	9a	M	Bogotá	HOMI	No		NS	RM leve
RMI 103	18a	F	Funza	IGUN	No		S	RM moderado
RMI 105	13a	M	Bogotá	HSJ	No		S	RM moderado
RMI 106	14a	M	Bogotá	HOMI	No	Sobrino paterno con RM	S	RM leve
RMI 107	18a	M	Bogotá	HOMIC	No		S	RM moderado
RMI 108	5a	M	Bogotá	HSJ	No	Primo materno con multiples anomalías	NS	RM leve
RMI 109	7a	M	Bogotá	IGUN	No		S	RM moderado
RMI 110	9a	F	Cartagena	HSJ	No		S	RM moderado
RMI 111	9a	F	Cartagena	HSJ	No		S	RM moderado
RMI 112	5a	M	Bogotá	OTRA	No		S	RM moderado
RMI 113	5a	F	Bogotá	PARTICULAR	No		NS	RM leve

Código	Edad (años)	GENERO	Procedente	Lugar de Remisión	Padres consanguíneos	Antecedentes	Sindrómicos (S) o no sindrómicos (NS)	Clasificación
RMI 114	18a	F	Bogotá	IGUN	No		NS	RM moderado
RMI 115	13a	F	Bogotá	PARTICULAR	No		NS	RM moderado
RMI 116	10a	M	Bogotá	HOMI	Si		S	RM moderado
RMI 117	8a	M	Barranquilla	HOMI	No		S	RM moderado
RMI 118	14a	M	Pereira	HOMI	No		S	RM leve
RMI 119	17a	M	Bogotá	IGUN	No		S	RM moderado

M: masculino, F: femenino, HOMIC: Hospital Militar Central, HOMI: Hospital de la Misericordia, HSJ: Hospital Infantil Universitario San José, IGUN: Instituto de Genética de la Universidad Nacional, IOIR: Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt, OTRA: Fundación Calberg, Construir Jugando, Secretaria de Integración Social, ACONIR

6.2. DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES CON REARREGLOS SUBTELOMÉRICOS.

Una vez aplicada la técnica de MLPA, esta reveló que **5** individuos no emparentados presentaban rearrreglos en la región subtelomérica (4.2%), 2 de estos presentaron duplicaciones y 3 deleciones. Uno de los padres de estos pacientes presentó un rearrreglo. (Tabla 6)

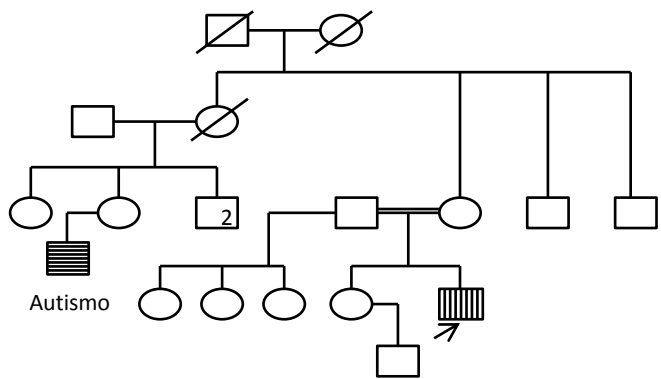
	Pacientes				
	RMI007	RMI032	RMI036	RMI056	RMI087
Genero	M	F	M	M	F
Edad	18	5	12	15	6
Clasificación de RM	Moderado	Severo	Moderado	Moderado	Leve
Sindrómico o No sindrómico	S	S	S	S	S
Antecedentes familiares	Tia paterna con epilepsia	Prima materna autista, primo sordomudo	2 tios de la madre sordomudos	NR	Sobrina paterna Autista
Herencia	<i>de novo</i>	<i>de novo</i>	materna	<i>de novo</i>	<i>de novo</i>
Padres consanguineos	Si	No	No	NR	No

Tabla 6: Información general de los pacientes con rearrreglos subteloméricos

La distribución de los rearrreglos encontrados fue: una deleción en el brazo largo del cromosoma 1, una deleción en el brazo corto del cromosoma 1, una deleción en el brazo largo del cromosoma 8, una duplicación en el brazo largo del cromosoma 15 y una duplicación en el brazo largo del cromosoma 21. (Tabla 7, ANEXO G). Todos los rearrreglos fueron confirmados mediante la misma técnica, con el Kit MLPA P036, que posee sondas para regiones colindantes a las de Kit P070. (ANEXO H)

Genero/edad		MLPA	Posición cromosomica	Confirmación
RMI007	M/18	Del/SH3BP5L sonda 4084-L3605	01q44	MLPA P036
RMI032	F/5	Del/TNFRSF18 probe 2270-L1762	01p36.3	MLPA P036
RMI036	M/12	Del/RECQL4 probe 2695-L0610	08q24.3	MLPA P036
RMI056	M/15	Dup/NDN probe 4026-L1542	15q11.2-q12	MLPA P036
RMI087	F/6	Dup/S100B probe 2587-L2854	21q22.3	MLPA P036

6.2.1. RMI007



Desarrollo psicomotor: sostén cefálico a los 6 meses, sedestación a los 11 meses, marcha a los 24 meses y lenguaje de pocas palabras con inicio después de los 4 años. Cursa tercer grado de educación especial.

Paraclínicos: cariotipo normal 46, XY. Neuroimágenes normales. Pruebas de función tiroidea normales. Valoración de psiquiatría sugiere diagnóstico de autismo. Neuropsicología: RM moderado

Examen Físico: Talla de 171 cm, envergadura de 178 cm, perímetro cefálico de 56 cm. Aspecto de macrocránea con acrocefalia, frente amplia, moderada prominencia de tercio facial inferior, hélices plegados con muescas en bordes. Cuello normal, tórax normal, ruidos cardiacos normales. Abdomen normal. Genitales masculinos normales Tanner IV. Manos con pulgares anchos. Pies normales. (Figura 15),



Figura 15: Apariencia general del paciente RMI007.

La prueba de MLPA, reveló una delección en la región subtelomérica del brazo largo del cromosoma 1 (1q44), que fue posteriormente confirmada con el kit P036. (Figura 16)

Al analizar a los padres no se evidenció la presencia de la microdelección en ninguno de ellos.

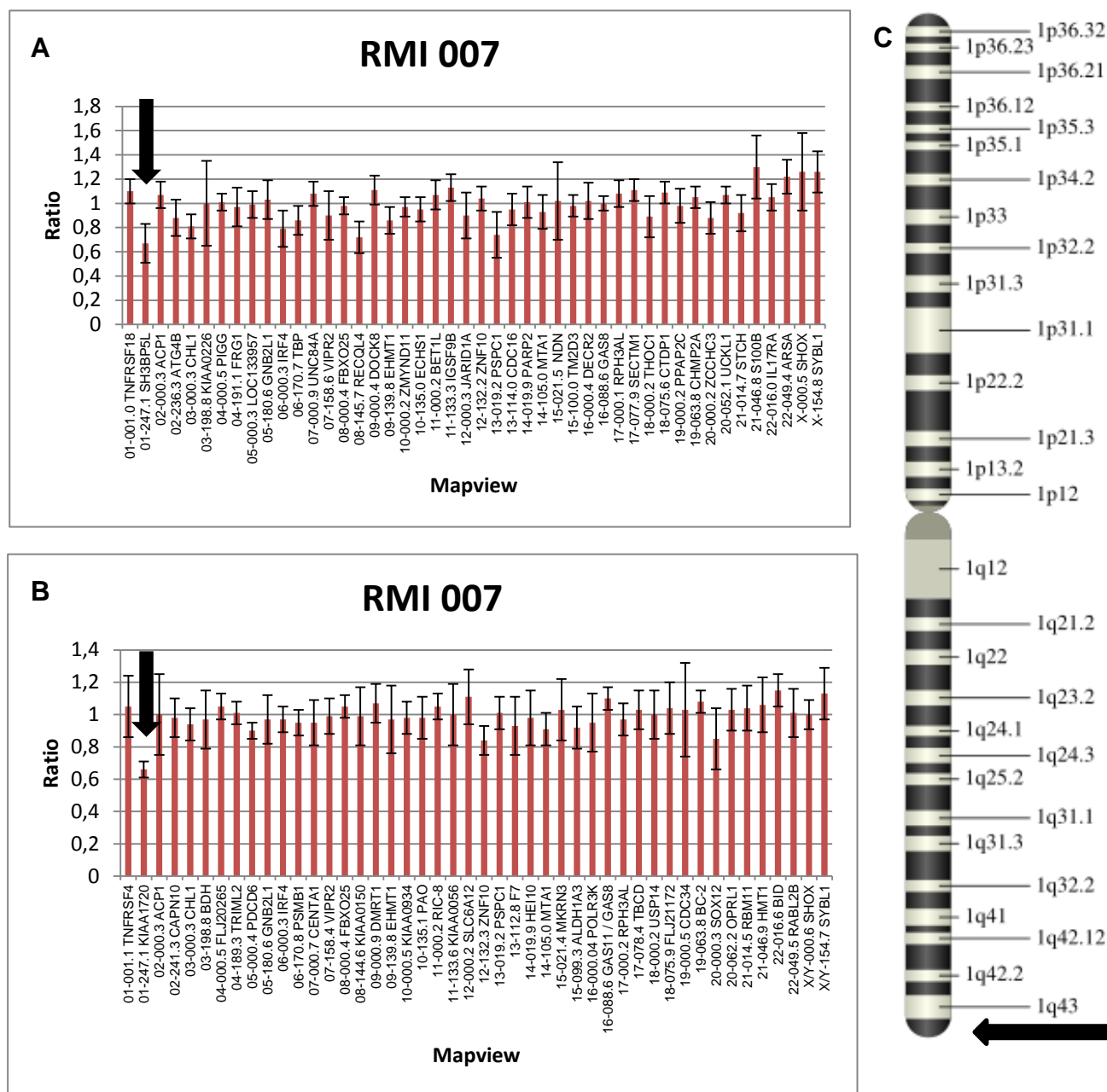


Figura 16: **A.** Diagrama del resultado obtenido en la prueba de MLPA para el paciente RMI007. Deleción en 1q44. **B.** Diagrama de la confirmación mediante el Kit P036. La flecha indica el lugar donde se muestra un valor en la relación inferior a 0.7, indicando deleción. **C.** Esquema del cromosoma indicando el lugar de la deleción

Paciente femenina de 5 años, fruto de segunda gestación de padres no consanguíneos de 38 y 45 años al momento de la concepción. Un primo materno con diagnóstico de autismo y otro primo materno con sordera congénita. (Figura 17)



Desarrollo psicomotor: sostén cefálico a los 8 meses, sedestación a los 18 meses, marcha a los 2 años y medio. Inicio de lenguaje a los 2 años y actualmente solo bisílabos.

Examen Físico: talla de 107 cm (percentil 25), peso de 19.8 kg (percentil 50), perímetro cefálico de 46 cm (bajo el percentil 5), microcefalia, cabello abundante, cara muy alargada, estrabismo convergente izquierdo, boca

pequeña, paladar ojival. Cuello, tórax y abdomen normales. Genitales femeninos infantiles. Manos con hipoplasia de regiones tener e hipotenar.

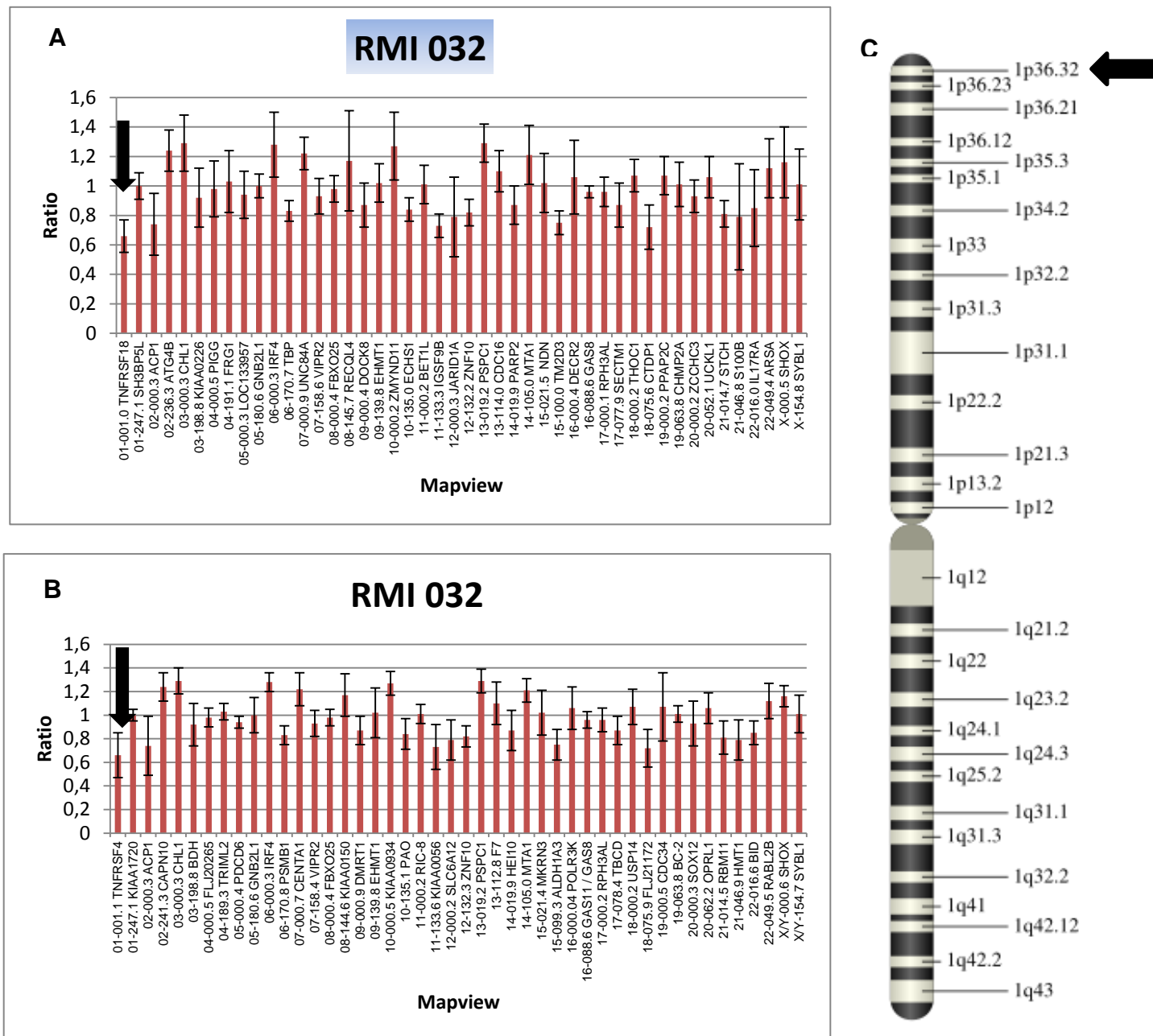


Figura 18: **A.** Diagrama del resultado obtenido en la prueba de MLPA para el paciente RMI032. Deleción en 1p36.3. **B.** Diagrama de la confirmación mediante el Kit P036. La flecha indica el lugar donde se muestra un valor en la relación inferior a 0.7, indicando deleción. **C.** Esquema del cromosoma indicando el lugar de la deleción

La prueba de MLPA, reveló una delección en la región subtelomérica del brazo corto del cromosoma 1 (1p36.3), que fue posteriormente confirmada con el kit P036. (Figura 18)

Ninguno de los padres tenía la delección encontrada en esta paciente.

6.2.3. RMI036

Paciente masculino de 12 años, fruto de tercera gestación de padres de 31 y 33 años al momento de la concepción, G3P2A1, sin consanguinidad. Un tío paterno de la madre del paciente presenta RM moderado, otro tío paterno de la madre, presentaba sordera congénita y un hijo de hermana media de la madre tiene diagnóstico de autismo. El padre del paciente presenta comportamiento agresivo. (ver Figura 19)

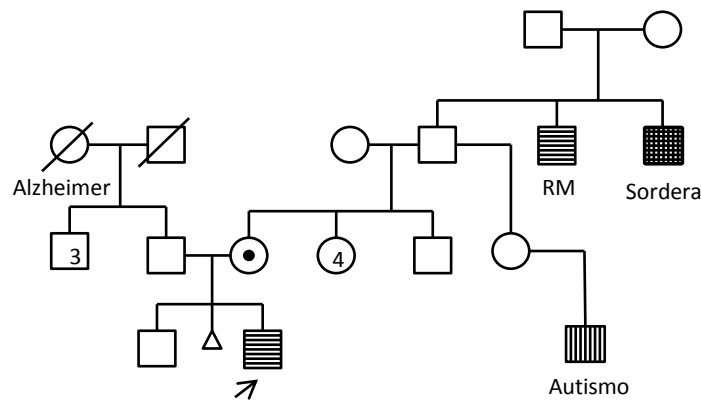


Figura 19: Árbol genealógico del paciente RMI036.

Nacimiento por cesárea por iteratividad, a la semana 34, con peso y talla adecuados para la edad gestacional. Presentó dificultad respiratoria neonatal. Ha presentado varicela, neumonía y tiene diagnóstico de epilepsia en seguimiento por neuropediatría.

Desarrollo Psicomotor: sostén cefálico a los 5 meses, sedestación a los 9 meses, marcha a los 22 meses, lenguaje de palabras y frases sencillas con escaso aprendizaje escolar

Paraclínicos: cariotipo normal 46, XY. RMN: quiste aracnoideo. Valoración neuropsicología: RM moderado a severo.

Examen Físico: talla de 140 cm.(en el percentil 10), peso de 30.3 kgs (en el percentil 5), perímetro cefálico de 52 cm. Cráneo de aspecto pequeño, acrocefálico, cara larga con estrechez bitemporal, epicantus bilateral, paladar ojival, dientes incisivos grandes, filtrum corto con labio superior grueso, orejas moderadamente prominentes, leve micrognatia. Tórax alargado, abdomen normal, genitales masculinos de prepúber. Miembros superiores e inferiores gráciles, hiperlaxitud articular, pies planos. (Figura 20)



Figura 20: Apariencia general del paciente RMI036.

La prueba de MLPA, reveló una delección en la región subtelomérica del brazo largo del cromosoma 8 (8q24.3), que fue posteriormente confirmada con el kit P036. (Figura 21)

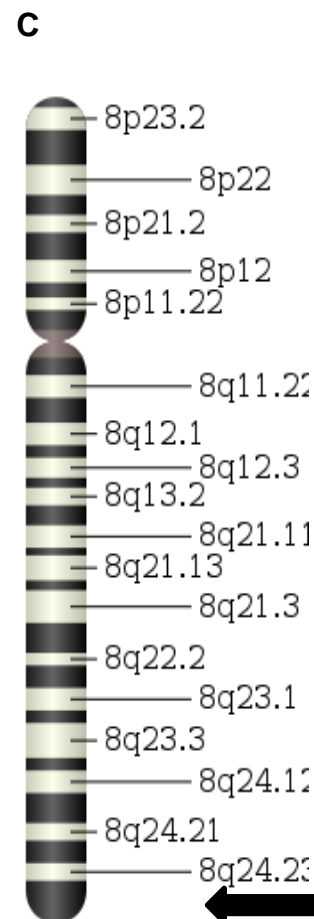
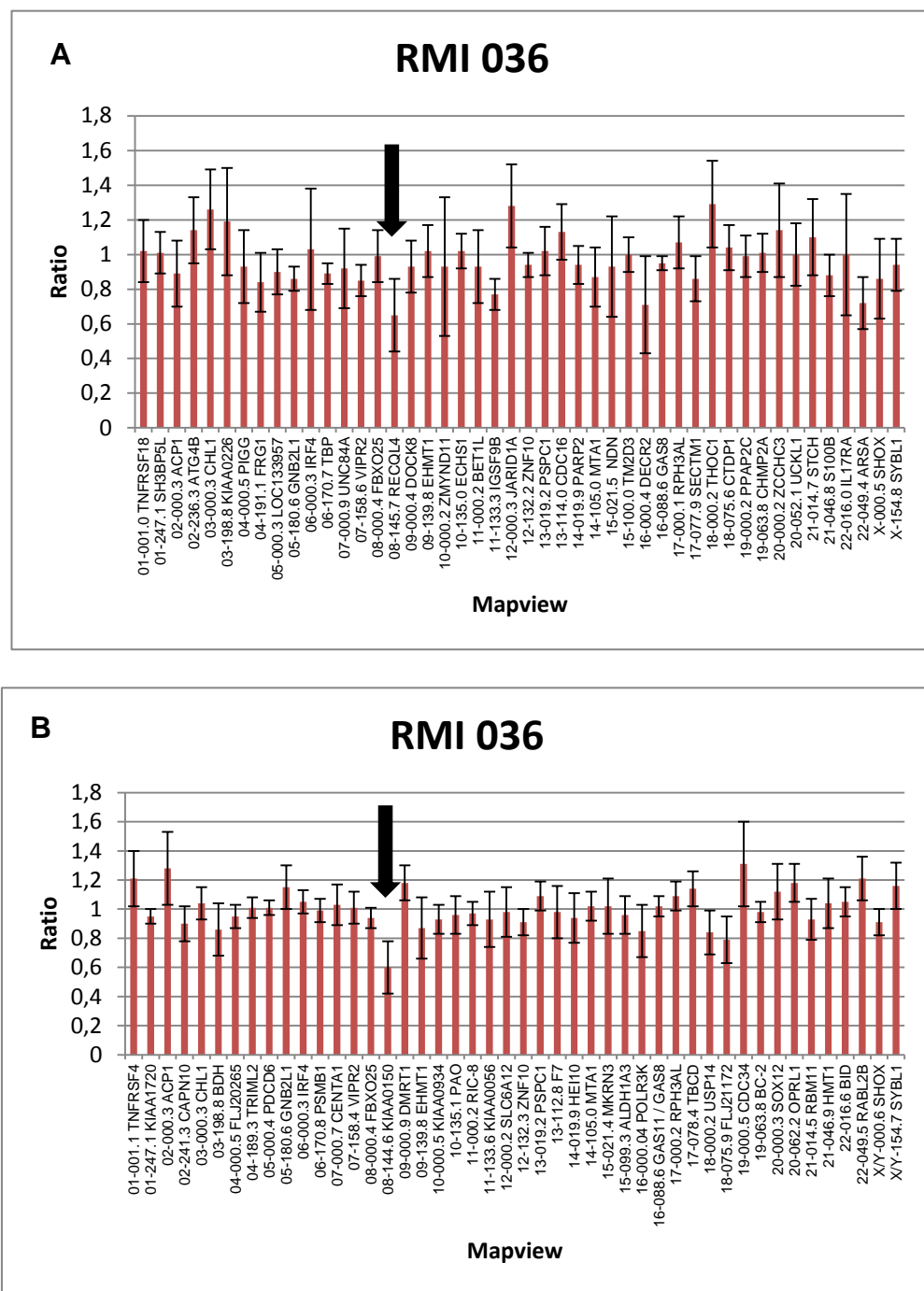


Figura 21. **A.** Diagrama del resultado obtenido en la prueba de MLPA para el paciente RMI036. Deleción en 8q24.3. **B.** Diagrama de la confirmación mediante el Kit P036. La flecha indica el lugar donde se muestra un valor en la relación inferior a inferior a 0.7, indicando deleción. **C.** Esquema del cromosoma indicando el lugar de la deleción

En el caso de este paciente, se encontró, al realizar la prueba en los padres, que la madre tenía la misma delección en la región subtelomérica del brazo largo del cromosoma 8. (Figura 22)

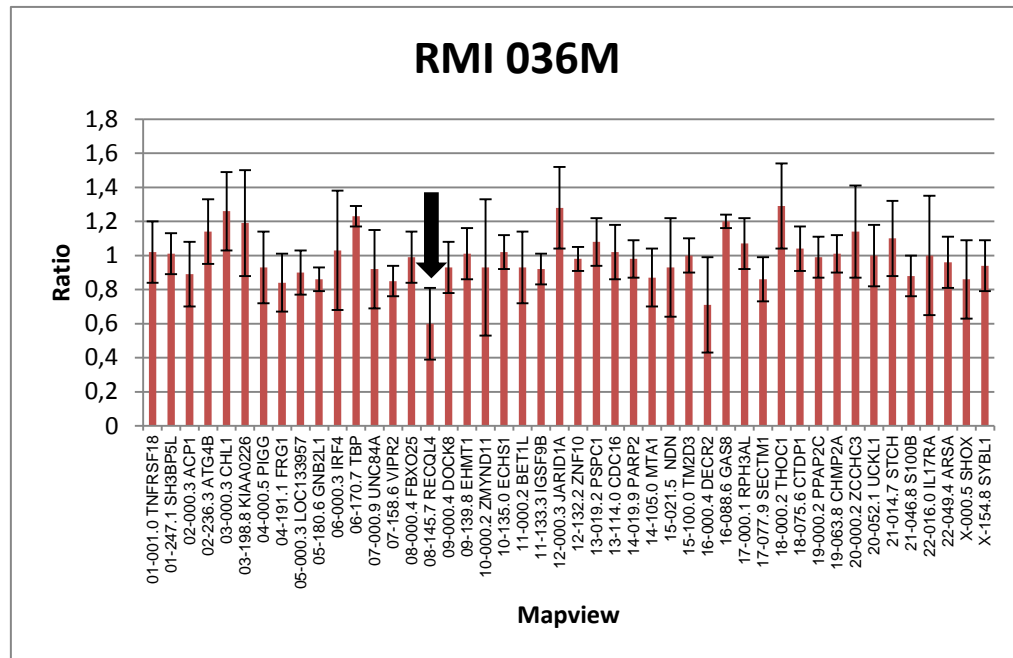


Figura 22: Diagrama del resultado obtenido en la prueba de MLPA para la madre del paciente RMI036. Delección en 8q24.3. La flecha indica el lugar donde se muestra un valor en la relación inferior a inferior a 0.7, indicando delección.

6.2.4. RMI056

Paciente masculino de 15 años sin datos sobre historia familiar o perinatal por tratarse de niño adoptado.

Desarrollo psicomotor: sostén cefálico a los 6 meses, sedestación al año de edad, marcha a los 2 años, lenguaje de inicio tardío, ecolálico. Conductas compulsivas, particularmente con la alimentación y movimientos estereotipados. En tratamiento con Hormona de Crecimiento desde los 13 años. Paraclínicos: cariotipo: normal 46,XY. RMN: tumor hipotalámico pequeño.

Examen Físico: paciente obeso, talla de 153 cm. (bajo el percentil 5), peso de 57 kgs (sobre el percentil 50), perímetro cefálico de 53 cm, ligera ptosis

palpebral, hendiduras mongoloides con epicantus bilateral. Cuello corto con acantosis nigricans. Tórax y abdomen con aumento del panículo adiposo. Genitales masculinos con vello ginecoide, abundante, escroto normal con gónadas palpables de tamaño normal, pene pequeño. Manos y pies normales. Fenotipo que recuerda al síndrome de Prader Willi. (Figura 23)



Figura 23: Apariencia general del paciente RMI056.

La prueba de MLPA, reveló una duplicación en la región subtelomérica del brazo largo del cromosoma 15 (15q11.2-q12), que fue posteriormente confirmada con el kit P036. (Figura 24)

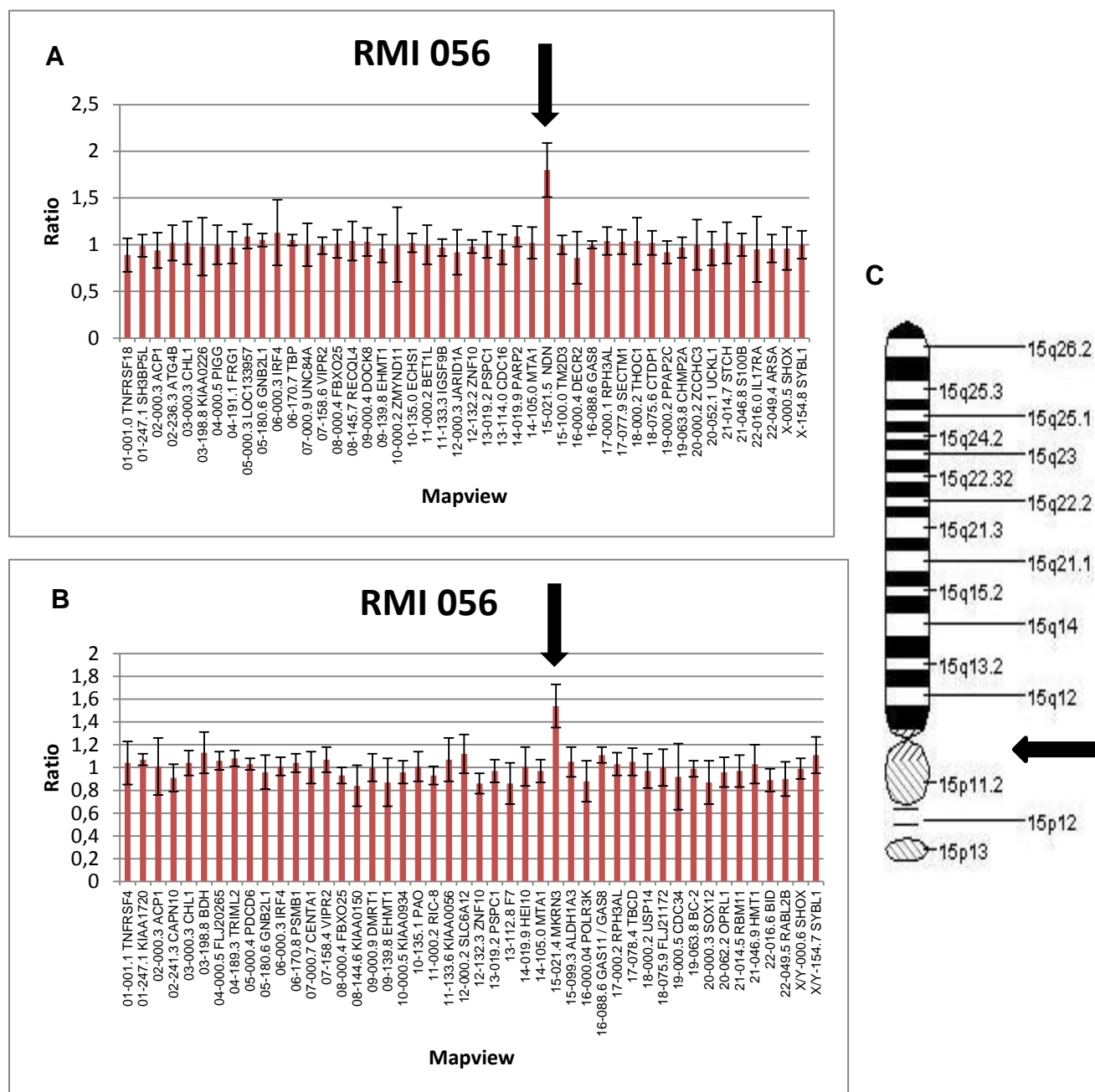


Figura 24: **A.** Diagrama del resultado obtenido en la prueba de MLPA para el paciente RMI056. Duplicación en 15q11.2-q12. **B.** Diagrama de la confirmación mediante el Kit P036. La flecha indica el lugar donde se muestra un valor en la relación superior a 1.3, indicando duplicación. **C.** Esquema del cromosoma indicando el lugar de la duplicación

Este paciente es adoptado, por lo que no se pudo establecer si el rearreglo presentado era heredado o *de novo*.

6.2.5. RMI087

Paciente femenina de 6 años de edad, fruto de cuarta gestación de padres de 22 y 30 años al momento de la concepción, G4P2A2, sin consanguinidad. Una sobrina del padre tiene diagnóstico de autismo. (Figura 25)

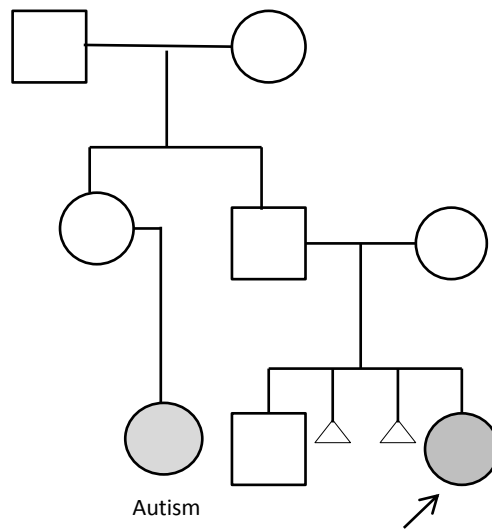


Figura 25: Árbol genealógico del paciente RMI032.

Nacimiento vaginal a la semana 34 con recién nacida con peso y talla adecuados para la edad gestacional y buena adaptación neonatal. Ha presentado infecciones respiratorias a los 3 y 6 meses de edad e infección de vías urinarias a repetición. Se diagnosticó reflujo vesicoureteral bilateral corregido quirúrgicamente. Desarrollo Psicomotor: sostén cefálico a los 2 meses, sedestación a los 8 meses, no gateo, marcha al año de edad, lenguaje escaso con frases simples desde los 4 años.

Paraclínicos: cariotipo normal 46, XX. Pruebas de función tiroidea normales. Audiometría y agudeza visual normales. Valoración por neuropsicología: RM leve

Examen Físico: paciente femenina de 6 años de edad con talla de 102 cm (por debajo del percentil 5), peso de 18.5 kg (entre el percentil 10 y 25), perímetro cefálico de 50 cm. Apariencia de microcefalia con acrocefalia, epicantus bilaterales. Ligera palidez mucocutánea. Tórax simétrico, abdomen normal. Genitales femeninos infantiles. Miembros normales.

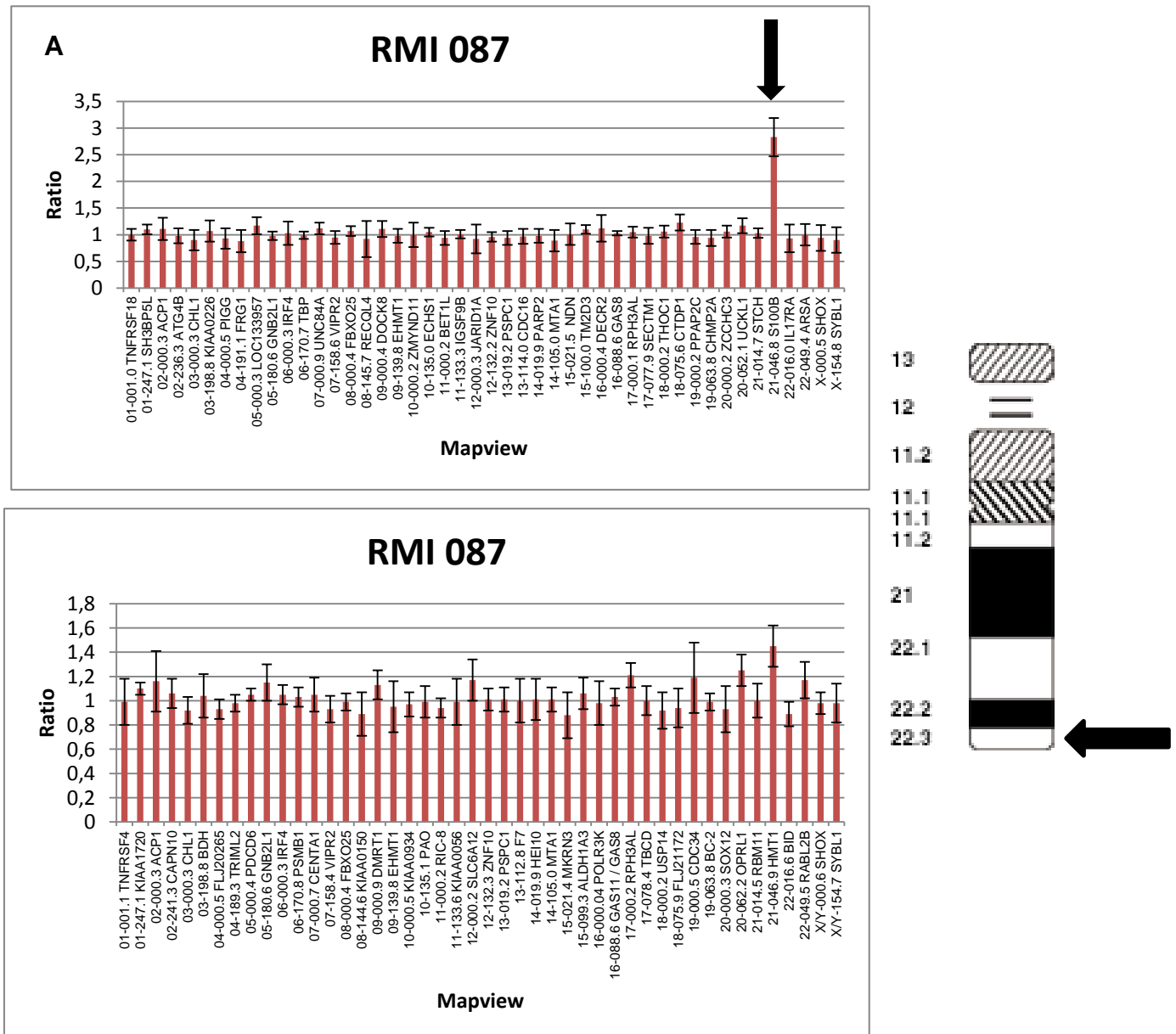


Figura 26: **A.** Diagrama del resultado obtenido en la prueba de MLPA para el paciente RMI087. Duplicación 21q22.3. **B.** Diagrama de la confirmación mediante el Kit P036. La flecha indica el lugar donde se muestra un valor en la relación superior a 1.3, indicando duplicación. **C.** Esquema del cromosoma indicando el lugar de la duplicación

La prueba de MLPA, reveló una duplicación en la región subtelomérica del brazo largo del cromosoma 21 (21q22.3), que fue posteriormente confirmada con el kit P036. (Figura 26)

Ninguno de los dos padres presentó la duplicación.

7. DISCUSIÓN

Este estudio de 119 pacientes, demuestra que la presencia de rearrreglos subteloméricos está asociada al retardo mental. Los individuos analizados, fueron remitidos para el estudio por un amplio espectro de características consideradas durante la valoración con neuropediatras, neurólogos y genetistas.

En este estudio, se encontraron rearrreglos subteloméricos en un 4.2% de pacientes con retardo mental idiopático, este porcentaje, se aproxima a lo reportado en la literatura para otras poblaciones (2.3-7%).^{9,10} El porcentaje de rearrreglos encontrado en el estudio, podría explicarse por las características de la población estudiada, en cuanto a la severidad del retardo mental (5.8% de RM severo y profundo). Posiblemente, de haberse incluido más pacientes con diagnósticos de RM severo y profundo, este hubiese sido más alto, ya que se ha establecido que es más común encontrar este tipo de rearrreglos en estos pacientes.^{9,10,66,67}

En el presente estudio, 3 de los 5 rearrreglos (60%) correspondían a deleciones y 2 (40%) a duplicaciones, todos ellos en condición de heterocigocidad. Del total de rearrreglos, 3 de 5 (60%) casos en los que se detectaron reordenamientos subteloméricos, fueron *de novo* y han sido previamente descritos como patogénicos^{21,66,67,68}, por lo que pueden considerarse causantes de la clínica que presentan los pacientes. En un caso no se pudo obtener este dato debido a la ausencia de los padres, aunque se puede presumir que este rearrreglo es heredado por el padre; en el caso restante, se determinó la herencia materna y es también un caso interesante motivo de discusión, debido a los hallazgos y revisión de la literatura realizada. Esto se discute más adelante.

Ninguno de nuestros pacientes presentó rearrreglos en el cromosoma X, lo que resulta una sorpresa, ya que la literatura reporta que hay un gran porcentaje de retardos mentales asociados a daños en este cromosoma.^{34,35} Igualmente, llama la atención el hecho de que todos los rearrreglos se hayan encontrado en forma heterocigota, dado el peso que la literatura le asigna al retardo mental por herencia autosómica recesiva.

Cabe anotar que la distribución de rearrreglos en nuestros pacientes según la severidad, indica lo que se ha mencionado previamente, respecto a que este tipo de daños en las regiones subteloméricas, se presenta más en retardos clasificados como moderados, severos y profundos, dado que solo uno de nuestros pacientes con delección/duplicación cursa con retardo mental leve.^{9,10,66,67} También es importante mencionar que en los antecedentes familiares de cuatro de los cinco pacientes, se encontró antecedente de autismo en familiares de primero y segundo grado. Así mismo, debe anotarse, que los cinco casos en los que se encontraron rearrreglos corresponden a RM sindrómico.

Mediante la técnica de MLPA solo se puede establecer la presencia de la delección o la duplicación, no su tamaño, por lo que es importante considerar el gen blanco de la técnica que con seguridad está deletado o duplicado y los genes que se encuentran en las regiones adyacentes del cromosoma, con el fin de establecer algunos de ellos como posibles candidatos para el desarrollo del cuadro clínico de los pacientes, para lo cual se revisaron exhaustivamente las bases de datos Database of genomic variants, NCBI, Map viewer, para determinar los genes mapeados en cada una de las regiones subteloméricas que se vieron afectadas en este estudio.

A continuación, describiremos el análisis realizado para cada uno de los casos en los que se encontraron rearrreglos subteloméricos.

Paciente RMI007

En el caso del paciente RMI007, este presenta una deleción en 1q44. La literatura ha reportado al menos 30 casos de deleciones en la región 1q42-44 de pacientes con retardo mental de severidad variable, convulsiones y numerosas anomalías congénitas.^{69,70,71} En esta región se han mapeado aproximadamente 99 genes (ANEXO I), el SH3BP5L, proteína 5 con dominio de unión tipo SH3, blanco de la técnica, es un gen que no ha sido asociado a patología neurológica. Otros genes de interés son AKT3 (oncogen viral murino homólogo v-akt 3), una serina-treonina Kinasa que está involucrada en una variedad de procesos biológicos que incluyen proliferación y diferenciación celular, además junto con la proteína codificada por el gen de la familia de proteínas de dedos de Zinc ZNF238, se expresa en SNC durante la embriogénesis de ratones. Varios autores, han determinado estos dos genes como una región crítica para anomalías del cuerpo caloso y la microcefalia.^{69,70} OPN3 (Opsin 3) es otro candidato, debido a su alta expresión en cerebro. HNRPU (ribonucleoproteína heterogenea nuclear U) está involucrado en la regulación del desarrollo del cerebro en el embrión, por lo que puede ser un candidato plausible para la combinación de síntomas como retardo del desarrollo, retardo del lenguaje, hipotonía, hipogénesis del cuerpo caloso y convulsiones en pacientes con deleción en 1q44.⁷⁰

Aunque en este paciente, se encontró este rearrreglo que podría explicar su cuadro clínico, llama la atención el hecho de que los padres de este paciente, presentan una consanguinidad muy alta (tía y sobrino), la cual no puede descartarse como causa del cuadro del paciente, pudiendo ser la deleción un evento sin asociación causal o un evento aditivo al cuadro clínico.

Paciente RMI032

La deleción 1p36.3, encontrada en la paciente RMI032, ha sido bien documentada.^{66,67,68} La monosomía 1p36 es la más común (1 en 5000 nacidos

vivos) y una conocida causa de un amplio rango de características clínicas, incluyendo moderadas a severas dificultades en el aprendizaje.^{72,73}

Nuestra paciente manifiesta síntomas y signos de este síndrome: la microcefalia, presente en el 60-65% de los casos, las anomalías gastrointestinales (4-65%), problemas de deglución (44-77%), la ausencia del lenguaje y el retardo mental, presente en el 98-100% de los casos.^{72,73,74,75}

Aunque no podemos establecer el tamaño de la delección en nuestra paciente, la diferencia en la severidad del fenotipo con otros pacientes con este mismo síndrome, podría estar explicado por el tamaño de la región deletada.

En esta región se encuentran aproximadamente 124 genes (ANEXO I), el TNFRSF18 (miembro 18 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral) y TNFRSF4 (miembro 4 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral), son los gen blancos de la técnica y la confirmación, son un genes involucrado en inmunidad y sin asociación descrita en patologías con compromiso del desarrollo del SNC.⁷⁶ El gen PLCH2 (fosfolipasa C, eta 2) presente en esta región, es expresado en tejido de cerebro de mamífero, incluyendo la corteza cerebral, una región responsable de la memoria, el pensamiento y la comprensión del lenguaje.⁷² El proto-oncogen SKI (Oncogen homólogo del sarcoma viral) es un candidato para labio y paladar hendido, característica presente en el 17% de los pacientes con monosomía 1p36.^{74,75}

Otros genes presentes en esta región son KCNAB (miembro 2 de la subfamilia de canales de potasio) y ACOT7 (Tioesterasa 7), candidatos para la etiología de la epilepsia, el gen para la subunidad delta del receptor del ácido gamma-aminobutírico GABRD, también ha sido implicado en neurodesarrollo anormal.^{72,73,74} El gen MMP23 (Metalopeptidasa de matriz 23), asociado al desarrollo de las suturas craneanas y relacionado con cuadro de fontanelas amplias. El CHD5 (Proteína 5 de unión al DNA con cromodominio helicase), gen involucrado en modificación de la cromatina, expresado en SNC. PEX10 (Factor de biogénesis peroximal 10), gen descrito como causante de la Adrenoleucodistrofia y el síndrome de Zellweger, este último con compromiso

del SNC. HES5 asociado a malformaciones en SNC, KLHL17 (17 tipo Kelch) expresado en cerebro con regulación de la función neuronal y CDK11B (Kinasa dependiente de ciclina 11B), TP73 (proteína de tumor p73), implicados ambos en la génesis del neuroblastoma. Estos genes podrían constituir un grupo de candidatos que expliquen el cuadro clínico de RM asociado al síndrome de microdeleción 1p36.2.

Paciente RMI036

El caso del paciente RMI036, es un caso interesante, la deleción se encontró en el brazo largo del cromosoma 8 (8q24.3), es una deleción que ha sido previamente reportada en la literatura como causante de RM.^{77,78,79} Sin embargo también se encontró la deleción en la madre del paciente, lo cual en principio podría descartar su significado patológico. No obstante la revisión de la literatura, condujo al hallazgo de un único reporte del síndrome Birk Barel (MIM 612292), reportado en un grupo de hermanos de ancestro Árabe-Israelí con padres sanos. Los autores proponen que se trataría de una enfermedad causada por la mutación del gen KCNK9 (Canal de potasio, miembro 9 de la subfamilia K), mutación que causa la pérdida de función de este canal de potasio en su forma homo y heterodimérica. Se propone que este gen es un gen con impronta paterna (silenciamiento del alelo paterno), lo que conduciría a que los individuos afectados hubieran recibido el alelo materno mutado y que la madre portadora asintomática hubiera recibido el alelo paterno mutado.⁷⁷ Nuestro paciente posee características clínicas muy similares a las descritas en pacientes con este síndrome, la cara alargada, las orejas protuberantes, puente nasal alto y estrecho, con punta de nariz ancha, filtro nasal corto, paladar ojival, dientes incisivos grandes, así como labio superior ancho y prominente. También compartían la disfonía. (Figura 27)

Este fenómeno de impronta paterna y ausencia de la región 8q24.3, puede explicar el cuadro de nuestro paciente y la ausencia de síntomas en la madre.

El caso de nuestro paciente no es sólo la mutación de un gen, y como ya se ha mencionado, no se puede determinar el tamaño de la deleción mediante la técnica, sin embargo, por la similitud en el caso del paciente con el síndrome de Birk Barel podemos inferir que muy probablemente, la deleción encontrada en nuestro paciente compromete el gen *KCNK9*. Sabemos que el gen *RECQL4* (proteína 4 tipo RecQ), blanco de las sondas de MLPA, también está ausente, teniendo en cuenta esto, la deleción podría tener un tamaño mínimo de 5,8 MB, espacio comprendido entre los dos genes, esta región involucra 30 genes, uno de ellos *BAI1* (Inhibidor de angiogénesis cerebro específico), asociado a función neuronal. (Figura 28). La ausencia de síntomas en la madre de nuestro paciente, podría sugerir adicionalmente que se trate de una región con cluster de genes de impronta.



Figura 27: **A. y B.** Características dismórficas de paciente con síndrome de Birk Barel.⁷⁷
C y D. Características dismórficas del paciente RMI036.

La región 8q24.3, tiene un aproximado de 74 genes, entre ellos, cabe mencionar como genes candidatos para generar el cuadro clínico del paciente RMI036, además de los ya comentados, *SCRT1* (Proteína dedo de Zinc

homóloga a scratch 1) con función específica neuronal, el JRK (Homólogo jerky) asociado a epilepsia y el TRAPPC9 (Partícula del complejo 9 del tráfico de proteínas), que por mutación homocigota causa retardo mental.

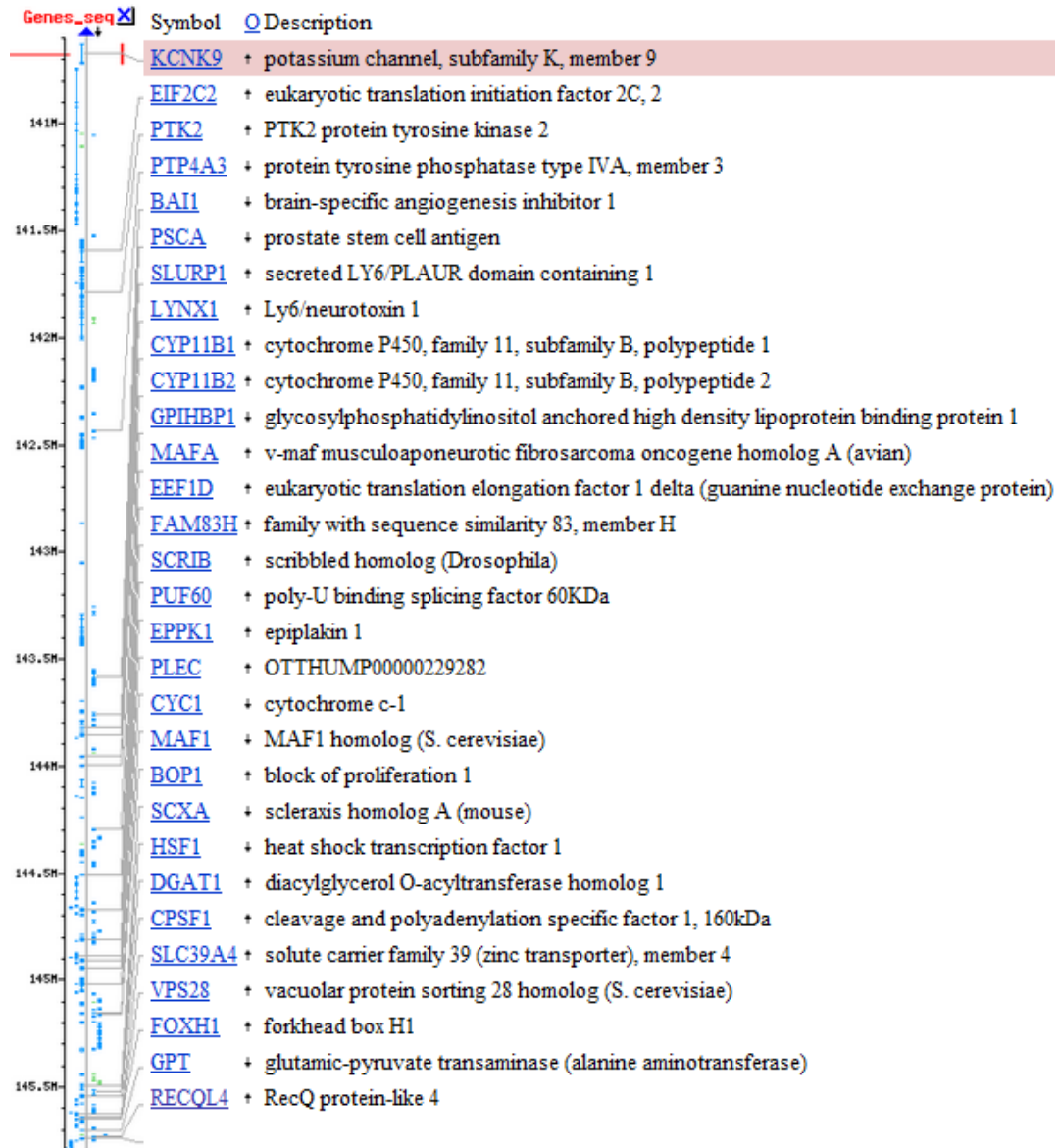


Figura 28: Región comprendida entre los genes KCNK9 y RECQL4 en el cromosoma 8 (140,600K-145,800K bp)

Paciente RMI056

El paciente RMI056 presenta un rearreglo en 15q11.2-q12, la región asociada a los síndromes de Angelman y Prader Willi. La causa de estos síndromes está siempre asociada a alteraciones en la impronta genómica por mecanismos como deleciones, disomías uniparentales (UPD) o alteraciones en la metilación⁸⁰. Contrariamente, en el caso de nuestro paciente, hay una duplicación de esta región. Existen reportes en la literatura que hablan de patologías con duplicaciones en la misma región, asociadas a retardo mental, características dismórficas y espectro autista, , no ha sido posible delinear un síndrome, debido a la gran variabilidad de las manifestaciones clínicas.^{80,81,82,82,84,85} La mayoría de los casos, se deben a duplicaciones en el alelo materno, cuando la duplicación es de origen paterno se describe un cuadro de una menor severidad e incluso de pacientes sanos.^{81,85}

El paciente presentado en este estudio, posee algunas de las características del síndrome de Prader Willi como el deterioro cognitivo, la obesidad e hiperfagia, los comportamientos obsesivos compulsivos y el hipogonadismo, además de movimientos estereotipados. Aunque en el estudio, no obtuvimos la muestra de los padres para el análisis de herencia, por las características clínicas del paciente, podría considerarse que la duplicación encontrada es de herencia paterna por la similitud de síntomas con el síndrome de Prader Willi, que clásicamente se manifiesta por deleción o falta de expresión de los genes paternos.^{83,84} Este caso apoyaría la sugerencia de la literatura, en la que la duplicación de la región de origen paterno generaría un cuadro clínico similar al descrito en el síndrome clásico de Prader Willi, además la asociación de este tipo de duplicaciones con espectro autista, síntomas que nuestro paciente también presenta.^{82,84,85}

Algunos de los genes paternos expresados, que podrían estar afectados por esta duplicación son MKRN3 (proteína dedo de anillo makorin 3), MAGEL2 (antígeno de melanoma de la familia L), NDN (Homólogo de necdin), SNURF (marco de lectura corriente arriba de SNRPN), SNRPN (Ribonucleína pequeña

nuclear) y más de 27 genes de RNA pequeños nucleolares, que se ha establecido son candidatos para el fenotipo de Prader Willi.⁸¹

Paciente RMI087

La paciente RMI087, presenta una duplicación en la región 21q22.3 (región crítica del síndrome de Down). Esta región comprende 64 genes aproximadamente, entre ellos en gen blanco de la técnica el S100B, considerado como gen importante en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, epilepsia y síndrome de Down. DIP2A un gen involucrado en la generación de patrones de axones en el sistema nervioso central. SLC19A1 (miembro 1 de la familia de portadores de solutos) y COL18A1 (Colágeno tipo 8) expresados en SNC y asociados a defectos del cierre tubo neural. CSTB (Cistatin B) asociado a Epilepsia mioclónica. PDXK (Piridoxal Kinasa) asociada a epilepsia y expresado en cerebro. TRPM2 (Miembro 2 de la subfamilia M de receptores de cationes) canal de Ca, altamente expresada en cerebro.

El cuadro de nuestra paciente, es un cuadro consistente con un retardo mental leve y dismorfia menor, pese a que la duplicación se encuentra en la región crítica de síndrome de Down, las características de nuestra paciente son solo reminiscentes del síndrome de Down clásico, lo que podría indicar que el tamaño de la duplicación es pequeño.

La técnica de MLPA resulta un método rápido, sencillo, confiable y reproducible en la detección de deleciones y duplicaciones. Con un kit, se pueden realizar cerca de 120 pruebas, es de fácil realización y solo requiere en el laboratorio de un termociclador y un equipo de electroforesis capilar. Siguiendo las instrucciones del fabricante aplicar la técnica toma 5 días con resultados incluidos. El análisis de los datos, se puede realizar de manera rápida con el software Coffalyzer, aunque este no es el único con el que se puede realizar el

análisis, fue el empleado en este estudio. Por estas razones, la técnica surge como una opción diagnóstica accesible para pacientes con RM idiopático.

8. CONCLUSIONES

Una vez analizados 119 pacientes con la técnica de MLPA para la detección de rearrreglos subteloméricos, en este estudio se puede concluir:

1. Para este grupo de pacientes colombianos la frecuencia de rearrreglos subteloméricos fue de **4.2%**. 5 pacientes no relacionados de 119, presentaron rearrreglos subteloméricos. Este porcentaje podría ser mayor en población seleccionada. En los estudios del RM idiopático que analizan las alteraciones subteloméricas y seleccionan a los pacientes teniendo en cuenta características dismórficas determinadas y la clasificación del RM en moderado y severo, la frecuencia de reorganizaciones aumenta hasta el doble. Para el caso de este estudio, los criterios de inclusión fueron amplios.
2. Todos los pacientes en los que se encontraron rearrreglos subteloméricos, presentaron retardo mental sindrómico. Llama la atención lo descrito en la literatura, que afirma que este tipo de rearrreglos, se presenta más en retardos clasificados como moderados, severos y profundos y características dismórficas determinadas.
3. A pesar de que la técnica, no permite establecer el tamaño de la delección o duplicación, la utilización de un kit confirmatorio, permitió establecer un tamaño mínimo de la región comprometida mediante la determinación de la distancia entre los genes blanco de cada uno de los kits.
4. La utilización de recursos adicionales como revisión bibliográfica y exploración en bases de datos, permiten revisar genes sugeridos previamente en la literatura y proponer nuevos genes candidatos. Para el caso de la región 1q44, AKT3, ZNF238, OPN3, HNRPU. Para la región 1p36.2, los genes PLCH2, SKI, KCNAB, GABRD, MMP23, CHD5, PEX10, HES5, KLHL17, CDK11B y

TP73. En el caso de la región 8q24.3 los genes SCRT1, JRK y el TRAPPC9. En la región 21q22.3 algunos genes como DIP2A, SLC19A1, COL18A1, CSTB, TRPM2.

5. El estudio de los padres, resultó ser importante no solamente en la determinación del origen de la alteración, si no que para un caso específico, permitió sugerir el gen implicado y su mecanismo de acción.

6. Para el mismo caso anterior, la ausencia de signos clínicos en la madre portadora de la deleción, nos permito sugerir que esta región constituye un cluster de genes de impronta.

7. En el caso del paciente con duplicación 15q11.2 se apoya la sugerencia de la literatura, que refiere que para esta región, la duplicación genera un cuadro similar a la deleción, situación muy infrecuente en otros síndromes recíprocos de deleción /duplicación

8. La alteración encontrada en la paciente RMI087, puede constituirse en un aporte para la delimitación más precisa de la región crítica del síndrome de Down.

9. La técnica de MLPA resulta un método rápido, sencillo, confiable y reproducible en la detección de deleciones y duplicaciones, surgiendo como una herramienta diagnóstica para los pacientes con RM idiopático.

9. RECOMENDACIONES

1. Este trabajo representa un punto de partida para estudiar los genes comprometidos en cada una de las regiones encontradas, con el fin de aproximarse al establecimiento de nuevos genes asociados a retardo mental. Para el caso específico del paciente RMI036, se plantea la opción inmediata de comprobar la presencia del cluster de genes de impronta en la región 8q24.3.
2. Difundir este conocimiento en eventos científicos y académicos para generar la necesidad de esta herramienta como método diagnóstico para ayudar a establecer la causa de la patología en pacientes con retardo mental idiopático.
3. Una vez estandarizada y conocida la técnica de MLPA, proponemos que puede ser empleada en otros proyectos de investigación y ofrecida como servicio en patologías como cáncer, autismo y síndromes dismórficos de causa desconocida.

BIBLIOGRAFIA

1. González S, Sanz R, García J, Gaztañaga R, Bengoaa A, y Pérez-Yarzab E.G. Criterios de diagnóstico genético en casos de retraso mental y del desarrollo de origen idiopático. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69(5): 446-53
2. Shaffer L. American College of Medical Genetics guideline on the cytogenetic evaluation of the individual with developmental delay or mental retardation. *Genet Med* 2005; 7(9): 654-44
3. CID 10. Classification of Mental and Behavioural Disorders WHO
4. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
5. Curry CJ, al. Evaluation of mental retardation: recommendations of a consensus conference. *Am J Med Genet* 1997; 72: 468-77.
6. Salvador-Carulla L, Rodríguez-Blázquez C, Martorell A. Intellectual disability: an approach from the health sciences perspective. *Salud Publica Mex* 2008;50 suppl 2:S142-S150
7. Inlow J, Restifo L. Molecular and Comparative Genetics of Mental Retardation *Genetics* 2004; 166: 835–881
8. Flint J, Knight S. The use of telomere probes to investigate submicroscopic rearrangements associated with mental retardation. *Curr Opin Genet Dev* 2003; 13: 310-6.
9. Rodríguez-Revenga L, Badenas C, Sánchez A, Mallolas J, Carrió A, Pedrinaci S, et al. Cryptic chromosomal rearrangement screening in 30 patients with mental retardation and dysmorphic features. *Clin Genet* 2004; 65: 17-23.
10. Rodríguez-Revenga L, Madrigal-Bajo I, Milà-Recasens M. Retraso mental de origen genético. *Rev Neurol* 2006; 43 Supl 1: S181-6

11. Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, Majnemer A, Noetzel M, y Sheth RD. Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay. *Neurology* 2003; 60: 367-380
12. Gómez Beltrán. Identificación de las personas con discapacidad en los territorios desde el rediseño del registro. Dirección de censos y Demografías, DANE. 2008
13. Arboleda-Flórez J. Mental illness and human rights. *Current Opinion in Psychiatry* 2008; 21: 479–484.
14. Njenga F. Perspectives of intellectual disability in Africa: epidemiology and policy services for children and adults. *Current Opinion in Psychiatry* 2009; 22: 457–461.
15. Jeevanandam L. Perspectives of intellectual disability in Asia: epidemiology, policy, and services for children and adults. *Current Opinion in Psychiatry* 2009; 22: 462–468
16. Mercadantea M, Evans-Lackob S, Paula C. Perspectives of intellectual disability in Latin American countries: epidemiology, policy, and services for children and adults. *Current Opinion in Psychiatry* 2009; 22: 469–474
17. Chiurazzi P, Oostra B, Genetics of mental retardation. *Curr Opin in Ped* 2000; 12: 529–535
18. Raymond, Tarpey. The genetics of mental retardation. *Human Molecular Genetics*, 2006; 15(2): R110-6

19. Chelly J, Khelfaoui M, Francis F, Cherif B y Bienvenu T. Genetics and pathophysiology of mental retardation. *Eur Jour of Hum Genet* 2006; 14: 701–13
20. Revenga Bodí L R, Madrigal-Bajo I, Milà-Racasens M. Genética del Retardo Mental. *Rev Neurol*. 2006; 43 Suppl 1: S181-6
21. Knight S, Regan R, Nicod A, Horsley S, Kearney L, Homfray T, Winter R, Bolton P, Flint J. Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet* 1999; 354: 1676 –81
22. Thapar A, Gottesman II, Owen MJ, O'Donovan MC, McGuffin . The genetics of mental retardation. *Br J Psychiatry*. 1994; 164(6): 747-58
23. Guitart-Feliubadaló M, Brunet-Vega A, Villatoro-Gómez S, Baena-Díez N, Gabau-Vila E. Causas cromosómicas que originan el retraso mental: alteraciones cromosómicas diagnosticables en el paciente. *Rev Neurol* 2006; 42 .Supl 1: S21-6
24. Erjavec-Skerjet A, Stangler-Herodez S, Zagorac A, Zagradisnik, Kokailj-Vokac. Subtelomeric chromosome rearrangements in children with idiopathic mental retardation: Applicability of three molecular cytogenetics methods. *Croat med*. 2006; 47: 841-50
25. Flint J, Wilkie A, Buckle V, Winter R, Holland A, McDermid H. The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. *Nat Gen* 1995; 9:132-40
26. Rooms L, Reyniers E, Kooy RF. Subtelomeric rearrangements in the mentally retarded: a comparison of detection methods. *Hum Mutat*. 2005; 25(6): 513-24.

27. Motazacker M, Rost B, Hucho T, Garshasbi M, Kahrizi K, Ullmann R, Abedini S, Esmaeeli Nieh S, Hosseini Amini S, Goswami C, Tzschach A, Jensen L, Schmitz T, Ropers H, Najmabadi H y Walter Kuss A. A Defect in the Ionotropic Glutamate Receptor 6 Gene (GRIK2) Is Associated with Autosomal Recessive Mental Retardation. *The Am Jour of Hum Genet.* 2007; 81: 792-798
28. Bhalla K, Luo Y, Buchan T, Beachem M, Guzauskas G, Ladd S, Bratcher S, Schroer R, Balsamo J, DuPont B, Lilien J y Srivastava K. Alterations in CDH15 and KIRREL3 in Patients with Mild to Severe Intellectual Disability . *The Am Jour of Hum Genet.* 2008; 83: 703–713
29. Inlow J y Restifo L. Molecular and Comparative Genetics of Mental Retardation. *Genetics.* 2004; 166: 835–881
30. Silverman W. Down syndrome: cognitive phenotype. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007;13(3):228-36
31. Patterson D. Molecular genetic analysis of Down syndrome *Hum Genet.* 2009;126(1): 195-214
32. Sommer CA, Henrique-Silva F. Trisomy 21 and Down syndrome: a short review. *Braz J Biol.* 2008; 68(2): 447-52
33. Nicholls RD. The impact of genomic imprinting for neurobehavioral and developmental disorders. *J Clin Invest* 2000; 105: 413–18.
34. Tarpey P y col. A systematic, large-scale resequencing screen of X-chromosome coding exons in mental retardation. *Nat Genet* 2009; 41(5): 535-543

35. Froyen G, Bauters M, Voet T, Marynen P. X-linked mental retardation and epigenetics. *J Cell Mol Med*. 2006; 10(4): 808-25
36. Schneider A, Hagerman RJ, Hessel D. Fragile X syndrome-From genes to cognition. *Dev Disabil Res Rev*. 2009; 15(4): 333-42.
37. Reiss AL, Hall SS. Fragile X syndrome: assessment and treatment implications. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2007; 16(3): 663-75.
38. Van Karnebeek C, Jansweijer M, Leenders A, Offringa M y Hennekam R. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur Jour of Hum Genet*. 2005; 13: 6–25
39. Govek E, Newey S, Akerman C, Cross J, Van der Veken L, Van Alost L. The X-linked mental retardation protein oligophrenin-1 is required for dendritic spine morphogenesis. *Nature Neuros*. 2004; 4(7)
40. Mitsui S, Osako Y, Yokoi F, Dang M, Yuri M, Li Y, Yamaguchi Y. A mental retardation gene, motopsin /neurotrypsin /prss12, modulates hippocampal function and social interaction. *Eur Jour of Neurosc*. 2009; 30: 2368–78
41. Helen D. Pratt . Intellectual Disability (Mental Retardation) in Children and Adolescents. *Prim Care Clin Office Pract*. 2007; 34: 375–386
42. Niccols A. Fetal alcohol syndrome and the developing socio-emotional brain. *Brain Cogn*. 2007; 65(1):135-42.

43. Mukherjee R, Eastman N, Turk J, Hollins S. Fetal alcohol syndrome: law and ethics. *Lancet*. 2007; 369(9568): 1149-50
44. Philip C. D, Suzanne G. Grief and bereavement in people with intellectual disabilities. *Curr Op in Psy* 2009; 22: 442–446
45. Battaglia A y Carey J. Diagnostic Evaluation of Developmental Delay/Mental Retardation: An overview. *Am Jour of Med Genet Part C (Semin. Med. Genet.)* 2003; 117C: 3–14
46. Ramos-Fuentes F. Evaluación y diagnóstico del paciente con retraso mental de origen genético: protocolos estandarizados de evaluación clínica. *Rev Neurol*. 2006; 42 (Supl 1): S93-S98
47. Moeschler J. Genetic Evaluation of Intellectual Disabilities. *Semin Pediatr Neurol*. 2008; 15:2-9
48. Moeschler JB, Bennett FC, Cromwell LD. Use of the CT scan in the medical evaluation of the mentally retarded child. *J Pediatr*. 1981; 98: 63-65.
49. Gabrielli O, Salvolini U, Coppa GV, et al: Magnetic resonance imaging in the malformative syndromes with mental retardation. *Pediatr Radiol* 1990;21:16-19
50. Milà-Recasens M, Rodríguez-Revenge L, Madrigal Bajo I. Diagnóstico del retraso mental de origen genético. Protocolo de estudio. *Rev Neurol* 2006; 42 (Supl 1): S103-S107
51. Trask B. Human cytogenetics: 46 chromosomes, 46 years and counting. *Nat Rev Genet*. 2002; 3: 769-778

52. Klein A. Genetics. Sem in Pediat Surg. 2010; 19: 234-239
53. Feuk L, Carson AR, Schereer SW. Structural variation in the human genome. Nat Rev Genet. 2006; 7: 85,97
54. <http://www.MRC-Holland.com>
55. Kallioniemi A, Sudar D, Ray J, Waldman F, Pinkel D. Comparative Genomic Hybridization for molecular Cytogenetics analysis of solid tumors. Science; 1992: 258-261
56. Bar-Shia A, Rosner G, Rosner S, Goldstein N, Orr-Urtreger A. Array based comparative genome. Hybridization in clinical genetics. Ped Res. 2006; 60(3): 353-358
57. Northrop E, Ren H, Bruno D, McGhie J, Coffa J, Schouten J, Choo A, Slater H. Detection of Cryptic Subtelomeric Chromosome Abnormalities and Identification of Anonymous Chromatin Using a Quantitative Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA) Assay. Hum Mut. 2005; 26(5): 477- 486
58. Meffort H, Trask B, The complex structure and dynamic evolution of human subtelomeres. Nature Reviews Genetics. 2002; 3: 91-102
59. Riethman H. Human Telomere Structure and Biology. Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2008; 9:1–19
60. Riethman H, Ambrosini A, Paul S. Human subtelomere structure and variation. Chromosome Research. 2005; 13: 505–515

61. Riethman H. Human subtelomeric copy number variations. *Cyto and Genome Res.* 2008; 123: 244-252
62. Koolen D, Nillesen N, Versteeg M, Merkx G, Knoers N, Kets N, Vermeer S, Ravenswaaij C, Kovel C, Brunner H, Smeets D, de Vries B, Sistermans E. Screening for subtelomeric rearrangements in 210 patients with unexplained mental retardation using multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA). *J Med Genet.* 2004; 41: 892–899.
63. Moog U, Arensa Y, van Lent-Albrechtsa J, Huijtsa P, Smeetsa E, Schrande-Stumpela C, Engelen . Subtelomeric chromosome aberrations: still a lot to learn. *Clin Genet.* 2005; 68: 397–407
64. Vries BB, White SM, Knight SJ, Regan R, Homfray T, Young ID, Super M, McKeown C, Splitt M, Quarrell OW, Trainer AH ,Niermeijer MF, Malcolm S, Flint J, Hurst JA, Winter RM. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. *J Med Genet.* 2001; 38: 145-50.
65. Ütine G, Çelik T, Alanay Y, Alikaşifoglu A, Tunçbilek K, Aktaç D. Subtelomeric rearrangements in mental retardation: Hacettepe University experience in 130 patients. *Turk Jour of Ped.* 2009; 51: 199-206
66. Ravnan J B, Tepperberg J H, Papenhausen P, Lamb A N, Hedrick J, Eash D, Ledbetter D H, Martin C L. Subtelomere FISH analysis of 11 688 cases: an evaluation of the frequency and pattern of subtelomere rearrangements in individuals with developmental disabilities. *J Med Genet* 2006; 43: 478–489
67. Berg JS, Potocki L, Bacino CA. Common recurrent microduplication syndromes: Diagnosis and management in clinical practice. *Am J Med Genet Part A* 2010; 152A: 1066–1078

68. Madrigal I, Rodríguez-Revenge L, Costa L, Xunclà M, Sánchez A, Milà M. Estudio de reordenamientos subteloméricos en 300 pacientes con retraso mental y anomalías congénitas múltiples: caracterización clínica y molecular. *Rev Neurol* 2010; 51: 465-70.
69. Boland E, Clayton-Smith J, Woo VG, McKee S, Manson F, Medne L, Zackai E, Swanson E, Fitzpatrick D, Millen K, Sherr E, Dobyns W, Black G. Mapping of Deletion and Translocation Breakpoints in 1q44 Implicates the Serine/Threonine Kinase AKT3 in Postnatal Microcephaly and Agenesis of the Corpus Callosum. *Am. J. Hum. Genet.* 2007; 81: 292–303
70. Caliebe A, Kroes H, Van der Smagt J, Martin-Subero J, Tönnies H, van 't Slot R, Nievelstein R, Muhle H, Stephani U, Alfke K, Stefanova I, Hochstenbach Y, Siebert R, Poot M. Four patients with speech delay, seizures and variable corpus callosum thickness sharing a 0.440 Mb deletion in region 1q44 containing the HNRPU gene. *Europ Jour of Med Genet.* 2010; 53: 179e-185
71. Gentile M, Di Carlo A, Volpe P, Pansini A, Nanna P, Valenzano MC, Buonadonna A.L. FISH and Cytogenetic Characterization of a Terminal Chromosome 1q Deletion: Clinical Case Report and Phenotypic Implications. *Am Jour of Med Genet.* 2003: 117A; 251–254
72. Fitzgibbon G, Clayton-Smith J, Banka S, Hamilton S, Needham M, Dore J, Miller J, Pawson G Gaunt L. Array comparative genomic hybridisation-based identification of two imbalances of chromosome 1p in a 9-year-old girl with a monosomy 1p36 related phenotype and a family history of learning difficulties: a case report. *Jour of Medic Case Reports.* 2008; 2: 355-362

73. Wu Y, Ji T, Wang J, Xiao J, Wang H, Li J, Gao Z, Yang Y, Cai B, Wang L, Zhou Z, Tian L, Wang X, Zhong N, Qin J, Wu X, Jiang Y. Submicroscopic subtelomeric aberrations in Chinese patients with unexplained developmental delay/mental retardation. *BMC Medical Genetics*. 2010; 11: 72-78
74. Carta al editor. Síndrome de microdelección 1p36. *An Pediatr*. 2011; 3(3): 197-214
75. Moog U, Arens YHJM, van Lent-Albrechts JCM, Huijts PEA, Smeets EEJ, Schrandt-Stumpel CTRM, Engelen JJM. Subtelomeric chromosome aberrations: still a lot to learn. *Clin Genet*. 2005; 68: 397–407.
76. Gurney AL, Marsters S A, Huang A, Pitti RM, Mark M, Baldwin DT, Gray AM, Dowd P, Brush J, Heldens S, Schow P, Goddard A D, Wood WI, Baker KP, Godowski PJ, Ashkenazi A. Identification of a new member of the tumor necrosis factor family and its receptor, a human ortholog of mouse GITR. *Curr. Biol*. 1999; 9: 215-218
77. Barel O, Shalev S, Ofir R, Cohen A, Zlotogora J, Shorer Z, Mazor G, Finer G, Khateeb S, Zilberberg N, Birk O. Maternally Inherited Birk Barel Mental Retardation Dysmorphism Syndrome Caused by a Mutation in the Genomically Imprinted Potassium Channel KCNK9. *The Am J Hum Genet*. 2008; 83: 193-199
78. Solomon B, Lange E, Shubbrook J, Service F, Herman G, Karne R, Gorden P, Muenke M, Stratakis C. Deletion of 8q24 in an Adult with Mild Dysmorphic Features, Developmental Delay, and Ketotic Hypoglycemia. *Am J Med Genet A*. 2010; 152A(6): 1545-1549
79. Koifman A, Feigenbaum A, Bi W, Shaffer LG, Rosenfeld J, Blaser S, Chitayat D. A homozygous deletion of 8q24.3 including the NIBP gene

associated with severe developmental delay, dysgenesis of the corpus callosum, and dysmorphic facial features. *Am J Med Genet Part A*. 2010; 152A: 1268–1272

80. Kim, Y., Bang, H., and Kim, D. TASK-3, a new member of the tandem pore K_p channel family. *J. Biol. Chem*. 2000; 275: 9340–9347.

81. Hogart A, Wu D, LaSalle J, Schanen N. The Comorbidity of Autism with the Genomic Disorders of Chromosome 15q11.2-q13. *Neurobiol Dis*. 2010; 38(2): 181–191.

82. Verdú Pérez A, . Anomalías cromosómicas subteloméricas en pacientes con retraso mental criptogénico. *An Pediatr*. 2011

83. Frye R. 15q11.2-13 Duplication, Mitochondrial Dysfunction and Developmental Disorders. *J Child Neurol*. 2009; 24(10): 1316–1320

84. Hogart A, Leung K, Wang N, Wu D, Driscoll J, Vallero O, Schanen N. LaSalle J. Chromosome 15q11-13 duplication syndrome brain reveals epigenetic alterations in gene expression not predicted from copy number. *J Med Genet*. 2009; 46(2): 86–93.

85. Boltona P, Veltman M, Weisblatt E, Holmes J, Thomas N, Youings S, Thompson R, Roberts S, Dennisd R, Browne C, Goodson S, Moore V, Browne J. Chromosome 15q11-13 abnormalities and other medical conditions in individuals with autism spectrum disorders. *Psychiatric Genetics*. 2004; 14: 131–137

ANEXOS

ANEXO A

Formato de recolección de información

DETECCION DE REARREGLOS SUBTELOMÉRICOS POR MLPA EN UN GRUPO DE PACIENTES COLOMBIANOS CON RETARDO MENTAL IDIOPÁTICO

Formato de recolección de información

Fecha: ____/____/____	Codigo: ____				
Nombre del paciente: _____					
Edad: _____	Fecha de nacimiento: ____ dd / mm / ____ aaaa				
Natural y procedente: _____					
Raza: _____	<table border="1"><tr><td>C.C</td><td>T.I</td><td>R.C</td><td>NUIP</td></tr></table>	C.C	T.I	R.C	NUIP
C.C	T.I	R.C	NUIP		
Identificación: _____					
Genero <u>F</u> / <u>M</u>					
Dirección: _____	Teléfono: _____ Ciudad: _____				
Madre: _____	Edad: _____ Edad embarazo: _____				
Padre: _____	Edad: _____ Edad embarazo: _____				
Teléfono Madre: _____ Teléfono Padre: _____					
Remitido por	<table border="1"><tr><td>IGUN</td><td>HOMI</td><td>HOMIC</td><td>OTRO</td></tr></table> Cuál: _____	IGUN	HOMI	HOMIC	OTRO
IGUN	HOMI	HOMIC	OTRO		

Antecedentes perinatales

Madre

G ____ P ____ C ____ M ____ E ____ V ____ A ____ (Causa: _____)
Número de Gestación: ____ Producto de gestación múltiple: Si ____ No ____
Control prenatal: Si ____ N°: ____ No ____ Exposición a: Teratógenos ____ Tóxicos ____ Fármacos ____
Inmunizaciones: ____ Otro: ____ Cuál: _____ EG ____ sem Tiempo de exposición: _____
Ecografía anormales: Si ____ No ____ Resultado: _____
STORCH-VIH: (+) ____ (-) ____ EG: ____ Tratamiento: Si ____ No ____ Serología: _____ Monitorias: _____
Enfermedades maternas: Si ____ No ____ Cuál: _____

Recién Nacido

EG: ____ sem Parto: Vaginal ____ Cesárea ____ (Causa: _____) Fórceps ____ Espátulas ____
Apgar: _____ Adaptación: _____ Peso (gr): _____ Talla (cm): _____ Perímetro cefálico (cm): _____
Perímetro Torácico (cm): _____ Hemoclasificación: Madre: _____ Hijo: _____

Antecedentes Personales

Patológicos: _____
Traumáticos: _____ Psicosociales _____
Otros: _____

Antecedentes Familiares

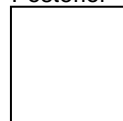
Padres consanguíneos: Si ____ No ____ Grado ____ RM en Hermanos: ____ Padres: ____ Otros familiares ____
Sospecha Diagnóstica: _____

Desarrollo psicomotor (meses)

Sostén cefálico: _____ Sedestación _____ Gateo _____ Marcha _____ Lenguaje _____
Escolaridad _____ Social: _____ Otros: _____

Examen Físico

Talla (mts): _____ Perc: _____ Peso(Kg): _____ Perc: _____ Perímetro cefálico(cm): _____ Perc: _____
Fotos: Anterior Lateral Posterior

**Hallazgos Fenotípicos**

Cabeza y cuello: _____

Cara: _____

Tórax: _____

Abdomen: _____

Genitales externos: _____

Miembros superiores: _____

Miembros Inferiores: _____

Otros: _____

Valoraciones complementarias

ESPECIALIDAD	SI	NO	FECHA	CONCEPTO FINAL
Genética				
Oftalmología				
Psiquiatría				
Otros				

Paraclínicos

PRUEBA	SI	NO	FECHA	RESULTADO
CI				
Cariotipo convencional				
X frágil				
Tamizaje metabólico				
Neuroimágenes				
Pruebas tiroideas, TSH neon				
Audiometría				
HCG				
Otros (EEG, FISH, MECP2)				

Impresiones diagnósticas: 1. RM leve _____ Moderado _____ Severo _____

2. _____

3. _____

Abreviaturas: F: femenino M: masculino. HOMI: Hospital Militar Central. HOMI: Fundación Hospital de la Misericordia. IGUN: Instituto de Genética Universidad Nacional G: gestaciones, P: partos, C: cesáreas, M: mortinatos, E: ectópicos, V: vivos, A: abortos, EG: Edad gestacional. STORCH: Sigla que hacen referencia a sífilis, toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes. APGAR: puntaje obtenido en los primeros minutos de vida extrauterina, evaluando la condición física del neonato. Gr: gramos, cm: centímetros, Kg kilogramos, mts: metros, HGC: Hibridación Genómica Comparativa. RM: Retardo mental. CI: Coeficiente Intelectual. EEG: electroencefalograma

Criterios de inclusión

- ▶ Pacientes con RM con o sin anomalías congénitas
- ▶ Pacientes con los dos padres
- ▶ Pacientes en los que después de aplicado el protocolo de diagnóstico en los servicios de neuropediatria y genética, se consideren como con RM idiopático
- ▶ Mayores de 5 años

Criterios de exclusión

- ▶ Antecedentes de trauma durante el parto
- ▶ Anoxia o Hipoxia intrauterina o post-parto
- ▶ Infección de SNC postnatal
- ▶ Prematurez extrema (<32 sem)

ANEXO B

Consentimiento Informado

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
MAESTRIA EN GENETICA HUMANA
INSTITUTO DE GENETICA

Consentimiento Informado

Bogotá DC, _____ de 20__

Yo _____ identificado con cedula de ciudadanía N° _____ de _____ en calidad de padre/madre o responsable del paciente

_____, autorizo su participación en la investigación "DETECCION DE REARREGLOS SUBTELOMÉRICOS POR MLPA EN UN GRUPO DE PACIENTES COLOMBIANOS CON RETARDO MENTAL IDIOPÁTICO", a la cual ha sido invitado por el Instituto de Genética Humana de la Universidad Nacional de Colombia, ya que en una consulta previa en esta entidad, fue diagnosticado con retardo mental de etiología desconocida. Es decir, que hasta el momento no se conoce cuál es la causa de su enfermedad.

Los cromosomas son estructuras que contienen a los genes que proporcionan la información necesaria para el buen funcionamiento del organismo. Las anomalías como la ausencia o presencia adicional de un segmento de esta estructura pueden causar retardo mental. Se me ha informado que el instituto de genética humana investiga la presencia de estas anomalías cromosómicas con el fin de establecer su relación con el cuadro clínico del paciente. Para este estudio, se tomará una muestra de sangre (5 cc aprox) mediante punción venosa, procedimiento que implica un riesgo mínimo ya que se tomarán las medidas necesarias de asepsia para minimizar el riesgo de infección y será tomada por personal capacitado para ello. El dolor será mínimo y la cantidad de sangre será la misma que se usa en el caso de las pruebas rutinarias de laboratorio clínico. Esta muestra será analizada mediante la técnica de MLPA, la cual podrá establecer con una probabilidad del 5-7% la presencia de una anomalía en la región subtelomérica de los cromosomas del paciente que pudieran explicar su problema, de ser así, en calidad de padres aceptamos también la toma de muestra para los mismos análisis y así permitir la interpretación adecuada de los resultados obtenidos.

Igualmente se me ha informado la garantía de mantener la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad así como también la de recibir respuesta frente a cualquier duda acerca de los procedimientos dirigiéndome a la investigadora Lorena Piñeros o a la doctora

Clara Arteaga al teléfono 3165000 extensión 11631, a quienes también podré manifestar el deseo de retirar a mi hijo del estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias.

Todos los resultados obtenidos de los estudios serán de mi conocimiento tan pronto como sean obtenidos o cuando los solicite. Durante ese proceso los genetistas vinculados a la investigación me brindaran el asesoramiento genético necesario para la comprensión del caso de mi hijo.

Por la colaboración en este estudio no recibiré ningún incentivo económico ni de otro tipo, así como tampoco me generará ningún costo, ya que los gastos de la investigación son asumidos por el investigador y/o la institución (Universidad Nacional de Colombia).

Finalmente, aunque nuestro propósito es utilizar la muestra de sangre tomada a su hijo exclusivamente en la presente investigación, si usted lo acepta, la misma muestra podrá ser utilizada en otras investigaciones de nuestro grupo en la misma área del conocimiento.

Firma de quien autoriza
CC

Testigo 1 _____

Testigo 2: _____

CC: _____

CC: _____

Dirección: _____

Dirección: _____

Relación con el paciente: _____

Relación con el paciente: _____

Acepto que la muestra de sangre tomada a mi hijo pueda ser utilizada en otras investigaciones similares:

Sí: _____ No: _____

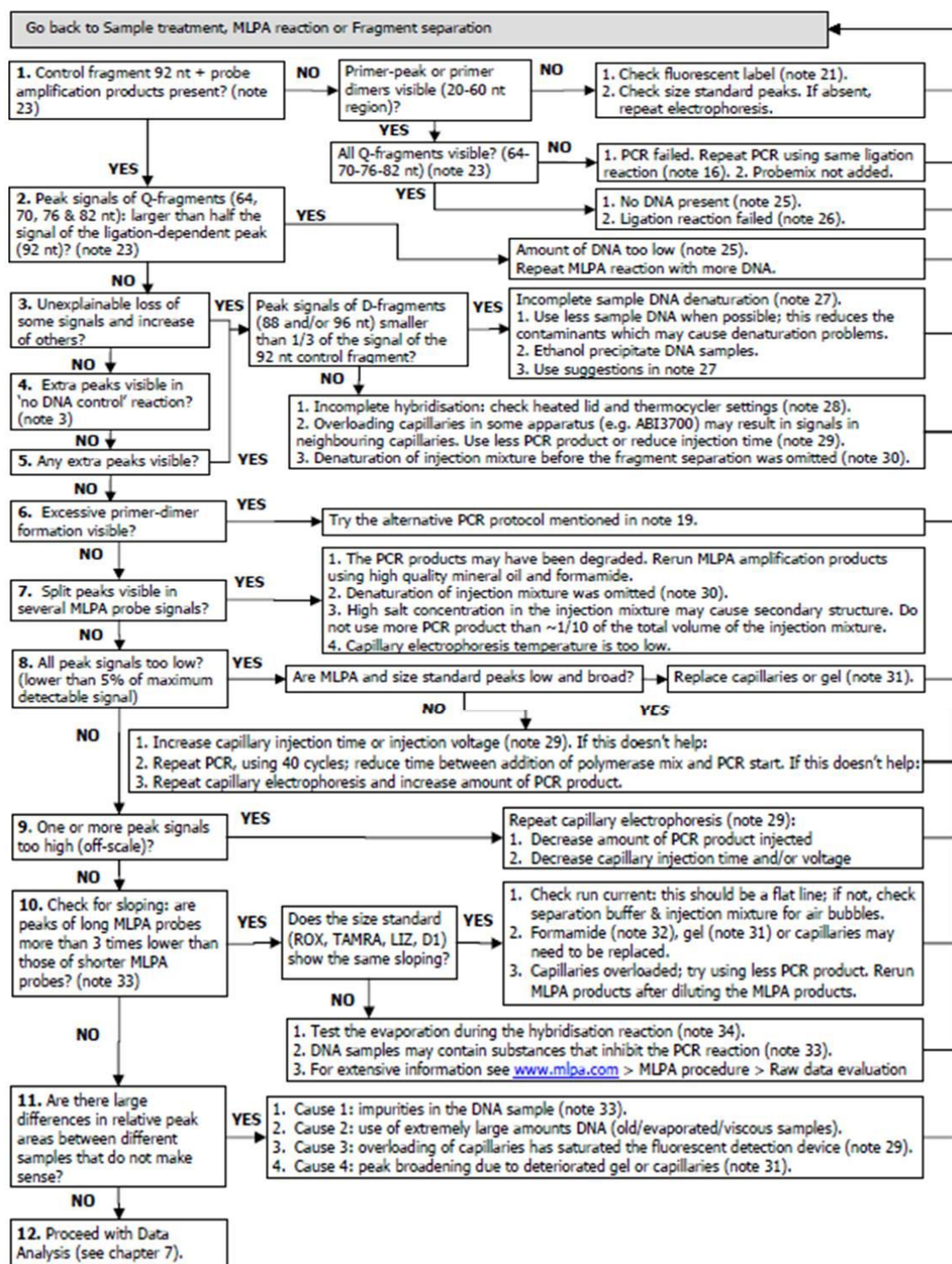
Firma de quien autoriza
CC

ANEXO C

Formato de lista de chequeo de datos crudos

6.1. Raw data checklist	Yes	No
1. Is there a very high baseline?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Are high background signals and/or shoulder peaks / split peaks present?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Is the size standard pattern unusual, e.g. sloping, broad peaks?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Do you see spectral pull up/pull down patterns in the colours?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Are there irregular current patterns?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Are all peaks lower than ~5 % of the fluorescence maximum of the sequencer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Are one or more peaks above the fluorescence maximum of the sequencer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Is there too much signal sloping?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Have the longer peaks a much broader base than the shorter peaks?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Are spiky peaks present?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Are there any peaks in the 'No DNA' reaction that are longer than 100 nt and higher than 50% of the Q fragments at 64-70-76-82 nt? (see note 3)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Are all four Q-fragments higher than one third of the height of the 92 nt ligation-dependent control fragment and the longer MLPA probes (see note 23)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Diagrama de flujo de patrones para evaluación de picos



ANEXO E

Tabla de SALSA MLPA P036-B1 Human Telomere-5 probemix

Length (nt)	Chromosomal position	Gene detected	SALSA MLPA probe	MapView build 36 position
64-70-76-82	Q-fragments: DNA quantity; only visible with less than 100 ng sample DNA			
88-92-96	D-fragments: Low signal of 88 or 96 nt fragment indicates incomplete denaturation			
100	X-fragment: Specific for the X chromosome			
105	Y-fragment: Specific for the Y chromosome			
118	Y-fragment: Specific for the Y chromosome			
130 §	1p	TNFRSF4	2269-L01761	01-001.14
137	2p	ACP1	2274-L08758	02-000.25
144	3p	CHL1	1721-L01329	03-000.34
151	4p	FLJ20265	2005-L02047	04-000.50
158	5p	PDCD6	1723-L01327	05-000.37
165	6p	IRF4	1724-L02048	06-000.34
172	7p	CENTA1	2275-L02049	07-000.93
179	8p	FBXO25	2397-L01845	08-000.40
186	9p	DMRT1	1727-L02050	09-000.84
194	10p	KIAA0934	2277-L01768	10-000.48
202	11p	RIC-8	3315-L02733	11-000.20
208	12p	SLC6A12	2276-L01767	12-000.17
218 +	"13p"	PSPC1	2399-L01847	13-019.24 (Acrocentric)
226 +	"14p"	HEI10	1732-L01318	14-019.86 (Acrocentric)
234 +	"15p"	MKRN3	7291-L08858	15-021.36 (Acrocentric)
242	16p	POLR3K	1734-L01316	16-000.04
250	17p	RPH3AL	1735-L01315	17-000.17
258	18p	USP14	1736-L02051	18-000.19
266	19p	CDC34	1737-L01313	19-000.49
274	20p	SOX12	2396-L01844	20-000.26
282 +	"21p"	RBM11	1739-L01311	21-014.51 (Acrocentric)
290 +	"22p"	BID	1740-L01310	22-016.61 (Acrocentric)
298	X/Yp (PAR1)	SHOX	1148-L01331	X/Y-000.52 (PAR region)
306	1q	KIAA1720	2392-L02149	01-247.08 (0.2 Mb from telomere)
314	2q	CAPN10	1742-L01308	02-241.18 (1.6 Mb from telomere)
322	3q	BDH	2013-L02052	03-198.76 (0.7 Mb from telomere)
330 §	4q	TRIML2	12050-L11446	04-189.26 (2.0 Mb from telomere)
338	5q	GNB2L1	3319-L02737	05-180.60 (0.2 Mb from telomere)
346	6q	PSMB1	1746-L01304	06-170.69 (0.5 Mb from telomere)
354	7q	VIPR2	1747-L01303	07-158.60 (0.3 Mb from telomere)
362	8q	KIAA0150	1748-L01302	08-144.69 (1.6 Mb from telomere)
370	9q	EHMT1	8205-L08170	09-139.83 (0.2 Mb from telomere)
378	10q	PAO	9142-L09953	10-135.05 (0.2 Mb from telomere)
386	11q	KIAA0056	1751-L01299	11-133.60 (1.2 Mb from telomere)
394	12q	ZNF10	2687-L02154	12-132.24 (0.2 Mb from telomere)
402	13q	F7	1753-L01297	13-112.82 (1.3 Mb from telomere)
410	14q	MTA1	2778-L02201	14-105.00 (1.3 Mb from telomere)
418	15q	ALDH1A3	1755-L01295	15-099.26 (1.0 Mb from telomere)
426	16q	GAS11 / GAS8	3201-L02669	16-088.63 (0.2 Mb from telomere)
434	17q	TBCD	1757-L01293	17-078.45 (0.5 Mb from telomere)
442	18q	FLJ21172	1758-L01292	18-075.90 (0.2 Mb from telomere)
450	19q	BC-2	9143-L10626	19-063.75 (0.9 Mb from telomere)
458	20q	OPRL1	2688-L02884	20-062.19 (0.2 Mb from telomere)
466	21q	HMT1	2586-L02059	21-046.89 (0.1 Mb from telomere)
474	22q	RABL2B	1762-L08761	22-049.55 (0.1 Mb from telomere)
482	X/Yq (PAR2)	VAMP7 (=SYBL1)	1763-L02150	X/Y-154.78 (PAR region; 0.1 Mb from tel.)

ANEXO F

Tabla de pruebas diagnósticas de los 119 pacientes

Código	CI	Cariotipo	X frágil	Tamizaje metabólico	Imágenes Dx	Tiroideas, TSH neonatal	Audiometría	Otros exámenes
RMI 001	No	46, XY	Sin Fragilidad	No	Discreto retardo en la mielinización	Normal	No	EEG: Normal
RMI 002	No	46, XX	No	No	No	No	No	
RMI 003	No	No	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	No	EEG: Anormal por paroxismos compatibles epileptiformes
RMI 004	No	46, XY	No	No	Estudio dentro de los límites normales	Normal	No	EEG: Normal
RMI 005	No	No	No	No	No	No	No	
RMI 006	No	No	No	No	No	No	No	
RMI 007	No	46, XY	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	No	
RMI 008	No	No	No	No	No	No	No	
RMI 009	No	No	Sin Fragilidad	No	Quiste epidemoide cerebelar	No	No	EEG: Normal
RMI 010	No	No	No	No	No	No	No	
RMI 011	No	No	No	No	No	No	No	
RMI 012	No	46, XY	Sin Fragilidad	No	Estudio dentro de los límites normales	Normal	No	
RMI 013	Si	No	No	No	Pólipo vs quiste	Normal	No	EEG: Normal

Código	CI	Cariotipo	X frágil	Tamizaje metabólico	Imágenes Dx	Tiroideas, TSH neonatal	Audiometría	Otros exámenes
RMI 014	Si	46, XX	No	Normal	Encefalopatía	Normal	Normal	
RMI 015	Si	46, XX	No	Normal	No	No	No	
RMI 016	No	No	No	No	No	No	No	EEG: Normal
RMI 017	No	46, XY	No	Normal	Estudio dentro de los límites normales	No	Normal	
RMI 018	No	No	No	Normal	No	No	No	
RMI 019	No	46, XY	No	Normal	Quiste aracnoideo temporal izquierdo	No	No	
RMI 020	Si	46, XX	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	Normal	
RMI 021	No	No	No	Normal	Estudio dentro de los límites normales	No	Normal	
RMI 022	No	No	No	Normal	Ligeros cambios atrofia cortical	No	Normal	
RMI 023	Si	46, XX	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	Normal	
RMI 024	Si	46, XY	Sin Fragilidad	Normal	Estudio dentro de los límites normales	Normal	Normal	
RMI 025	No	46, XY	No	Normal	Fosa anterior pequeña , microcefalia	No	Leve disminución OD	
RMI 026	No	46, XX	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	Disminución auditiva OI	
RMI 027	No	46, XY	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	No	
RMI 028	No	No	No	No	No	No	No	

Código	CI	Cariotipo	X frágil	Tamizaje metabólico	Imágenes Dx	Tiroideas, TSH neonatal	Audiometría	Otros exámenes
RMI 029	Si	No	No	No	Estudio dentro de los límites normales	Normal	Hipoacusia leve	EEG: Normal
RMI 030	Si	46, XX	No	No	No	Normal	Normal	
RMI 031	Si	46, XX	No	No	Estudio dentro de los límites normales	Normal	Normal	
RMI 032	Si	46, XX	No	Normal	No	No	Normal	
RMI 033	No	No	No	No	Estudio dentro de los límites normales	Normal	Normal	
RMI 034	No	No	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	Normal	
RMI 035	Si	No	No	No	No	No	Normal	EEG: Normal
RMI 036	No	46, XY	No	No	Quiste aracnoideo	No	No	
RMI 037	Si	No	No	No	No	No	Normal	
RMI 038	Si	46, XX	No	No	Estudio dentro de los límites normales	Normal	No	
RMI 039	Si	No	No	No	Estudio dentro de los límites normales	Normal	No	EEG: Anormal
RMI 040	Si	46, XY	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	Normal	
RMI 041	No	No	No	Normal	No	No	No	EEG: Anormal
RMI 042	Si	No	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	Normal	
RMI 043	Si	No	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	Normal	

Código	CI	Cariotipo	X frágil	Tamizaje metabólico	Imágenes Dx	Tiroideas, TSH neonatal	Audiometría	Otros exámenes
RMI 044	Si	No	No	No	No	No	Normal	
RMI 045	Si	No	No	No	No	No	No	
RMI 046	No	46, XY	No	No	No	No	No	
RMI 047	Si	No	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	Normal	
RMI 048	No	46, XY	No	Normal	Estudio dentro de los límites normales	Normal	Normal	FISH region 15q11-13: Normal
RMI 049	No	No	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	Normal	
RMI 050	No	46, XX	No	Normal	Hipoplasia vermiana cerebelosa	No	No	
RMI 051	Si	No	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	No	
RMI 052	Si	46, XX	No	No	Dandy walker?	Normal	Normal	
RMI 053	Si	No	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	Normal	
RMI 054	No	No	No	No	Estudio dentro de los límites normales	Normal	Normal	
RMI 055	Si	No	No	No	Estudio dentro de los límites normales	Normal	Normal	
RMI 056	Si	46, XY	No	No	Tumor en el hipotalamo	No	No	
RMI 057	No	46, XY	No	No	Cisterna Magna Grande	No	No	
RMI 058	No	46, XY	Sin Fragilidad	Normal	No	Normal	No	
RMI 059	No	46, XX	No	No	Estudio dentro de los límites normales	Normal	Normal	

Código	CI	Cariotipo	X frágil	Tamizaje metabólico	Imágenes Dx	Tiroideas, TSH neonatal	Audiometría	Otros exámenes
RMI 060	Si	46, XY	Sin Fragilidad	No	No	Elevado	No	
RMI 061	Si	46, XX	No	No	No	Elevado	No	
RMI 062	No	46, XY	No	Normal	Estudio dentro de los límites normales	Normal	Normal	Biopsia muscular: Normal
RMI 063	No	46, XY	No	No	Anormal plimicrogiria	Normal	Normal	
RMI 064	Si	No	No	No	Estudio dentro de los límites normales	Normal	Normal	
RMI 065	No	No	No	No	No	No	No	
RMI 066	No	46, XY	No	No	Estudio dentro de los límites normales	Normal	Normal	
RMI 067	Si	46, XY	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	No	
RMI 068	No	No	No	No	No	No	No	
RMI 069	Si	No	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	No	
RMI 070	Si	46, XX	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	Normal	
RMI 071	Si	No	No	No	No	No	Normal	
RMI 072	Si	46, XX	No	Normal	Dilatación ventricular	T4L bajo	Normal	
RMI 073	Si	46, XX	No	No	Estudio dentro de los límites normales	Normal	Normal	EEG: Anormal
RMI 074	No	No	No	No	Estudio dentro de los límites normales	Normal	No	EEG: Anormal
RMI 075	Si	46, XX	No	Normal	Estudio dentro de los límites normales	Normal	Normal	

Código	CI	Cariotipo	X frágil	Tamizaje metabólico	Imágenes Dx	Tiroideas, TSH neonatal	Audiometría	Otros exámenes
RMI 076	No	46, XY	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	Normal	
RMI 077	No	No	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	No	EEG: Anormal
RMI 078	No	No	No	No	No	No	No	EEG: Normal
RMI 079	Si	46, XX	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	Normal	X
RMI 080	Si	No	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	Normal	
RMI 081	No	46, XY	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	No	
RMI 082	No	46, XY	Sin Fragilidad	Normal	Estudio dentro de los límites normales	No	Normal	Sx Coffin Lowry: Normal
RMI 083	No	No	No	No	Atrofia cortical	No	No	
RMI 084	Si	46, XY	No	No	No	No	No	
RMI 085	Si	46, XX	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	Normal	
RMI 086	Si	46, XY	No	Normal	Estudio dentro de los límites normales	Normal	Normal	EEG: Normal
RMI 087	No	46, XX	No	No	Estudio dentro de los límites normales	Normal	Normal	
RMI 088	No	No	No	No	No	No	No	
RMI 089	No	No	No	No	No	No	No	
RMI 090	Si	46, XY	Sin Fragilidad	Normal	Estudio dentro de los límites normales	Normal	Normal	

Código	CI	Cariotipo	X frágil	Tamizaje metabólico	Imágenes Dx	Tiroideas, TSH neonatal	Audiometría	Otros exámenes
RMI 091	No	No	No	No	No	No	No	
RMI 092	Si	46, XY	No	No	No	No	Normal	
RMI 093	Si	No	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	Normal	
RMI 094	No	No	No	No	No	No	No	
RMI 095	No	No	No	No	No	No	No	
RMI 096	No	No	No	No	No	No	No	
RMI 097	No	No	No	No	No	No	No	
RMI 098	No	No	No	No	No	No	No	
RMI 099	No	No	No	No	No	No	No	
RMI 100	No	No	No	No	No	No	No	
RMI 101	No	No	No	No	No	No	No	
RMI 102	Si	46, XY	No	Normal	Estudio dentro de los límites normales	Normal	No	
RMI 103	Si	46, XX	No	Normal	Discreta ventriculomegalia	Normal	Normal	FISH región 15q11-13: Normal
RMI 104	Si	No	No	No	Estudio dentro de los límites normales	Normal	Normal	EEG: Anormal
RMI 105	Si	46, XY	Sin Fragilidad	Normal	Leve perdida de volumen, quiste aracnoideo	Normal	Normal	EEG: Normal
RMI 106	Si	46, XY	Sin Fragilidad	No	No	No	Normal	
RMI 107	No	46, XY	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	Normal	
RMI 108	No	No	No	No	No	No	No	

Código	CI	Cariotipo	X frágil	Tamizaje metabólico	Imágenes Dx	Tiroideas, TSH neonatal	Audiometría	Otros exámenes
RMI 109	No	46, XY	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	Alteración funcional de vía auditiva izquierda	
RMI 110	No	46, XX	No	Normal	Ventriculomegalia leve	No	Normal	EEG: Normal
RMI 111	No	46, XX	No	Normal	Ventriculomegalia leve	No	Normal	EEG: Normal
RMI 112	Si	No	No	No	Leve inflamación otomastoideo	Normal	No	
RMI 113	Si	No	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	Normal	
RMI 114	No	No	No	No	Estudio dentro de los límites normales	Normal	No	
RMI 115	Si	46, XX	No	No	Estudio dentro de los límites normales	Normal	Disminución auditiva OI	FISH región 15q11-13: Normal
RMI 116	Si	No	No	No	Estudio dentro de los límites normales	No	Normal	
RMI 117	Si	No	No	No	No	No	Normal	Electromiografía: Normal
RMI 118	Si	46, XY	No	Normal	Estudio dentro de los límites normales	Normal	Normal	EEG: Normal
RMI 119	Si	46, XY	No	Normal	Estudio dentro de los límites normales	Normal	Normal	

OI: Oído izquierdo, OD: Oído derecho, EEG: Electroencefalograma, Dx: Diagnóstico, Sx: Síndrome

ANEXO G

Tabla con los valores de Odds Ratio obtenidas con el Kit P070 para cada una de las regiones subteloméricas de los pacientes con alteraciones subteloméricas.

Posicion Cromosomica	longitud	gen	OR	OR	OR	OR	OR
			RMI007	RMI032	RMI036	RMI056	RMI087
01p36.3	306	TNFRSF18 probe 2270-L1762	1,1	0,66	1,02	0,89	1
01q44	132	SH3BP5L probe 4084-L3605	0,67	1	1,01	0,99	1,1
02p25	315	ACP1 probe 2709-L2856	1,07	0,74	0,89	0,94	1,11
02q37.2	139	ATG4B probe 2781-L3168	0,88	1,24	1,14	1,02	0,98
03p26.1	323	CHL1 probe 2896-L2363	0,81	1,29	1,26	1,02	0,9
03q29	145	KIAA0226 probe 2690-L2842	1	0,92	1,19	0,98	1,07
04p16.3	329	PIGG probe 14440-L16146	1,01	0,98	0,93	1	0,93
04q35	152	FRG1 probe 2691-L2843	0,97	1,03	0,84	0,97	0,88
05p15.33	337	LOC133957 probe 2791-L2233	0,99	0,94	0,9	1,09	1,17
05q35.3	160	GNB2L1 probe 2790-L2232	1,03	1	0,86	1,05	0,98
06p25-p23	346	IRF4 probe 4077-L3462	0,79	1,28	1,03	1,13	1,03
06q27	166	TBP probe 2694-L2844	0,86	0,83	0,89	1,05	0,99
07p22.3	355	UNC84A probe 2780-L2857	1,08	1,22	0,92	1	1,12
07q36.3	172	VIPR2 probe 2793-L3167	0,9	0,93	0,85	0,99	0,95
08p23.3	362	FBXO25 probe 2715-L0973	0,98	0,98	0,99	1,01	1,07
08q24.3	179	RECQL4 probe 2695-L0610	0,72	1,17	0,65	1,04	0,92
09p24.3	370	DOCK8 probe 2716-L0688	1,11	0,87	0,93	1,03	1,11
09q34.3	186	EHMT1 probe 2792-L2846	0,86	1,02	1,02	0,96	0,98
10p14	379	ZMYND11 probe 5180-L16343	0,97	1,27	0,93	1	1
10q26.2-q26.3	193	ECHS1 probe 2696-L2847	0,95	0,84	1,02	1,02	1,05
11p15.5	387	BET1L probe 2784-L2226	1,07	1,01	0,93	1	0,94
11q25	202	IGSF9B probe 2697-L2848	1,13	0,73	0,77	0,97	1,01
12p11	393	JARID1A probe 2787-L2229	0,9	0,79	1,28	0,92	0,92
12q24.33	211	ZNF10 probe 2686-L2849	1,04	0,82	0,94	0,98	0,96
13q12.11	402	PSPC1 probe 2717-L3608	0,74	1,29	1,02	1	0,95
13q34	218	CDC16 probe 2698-L0753	0,95	1,1	1,13	0,95	0,97
14q11.2-q12	409	PARP2 probe 2718-L0732	1,01	0,87	0,94	1,09	0,98
14q32.3	226	MTA1 probe 2699-L2850	0,93	1,21	0,87	1,02	0,89
15q11.2-q12	418	NDN probe 4026-L1542	1,02	1,02	0,93	1,8	1,01
15q26.3	233	TM2D3 probe 2701-L2851	0,98	0,75	1	1	1,1
16p13.3	427	DECR2 probe 2720-L0648	1,02	1,06	0,71	0,86	1,12
16q24.3	241	GAS8 probe 2702-L0734	1	0,96	0,95	1	1,03
17p13.3	436	RPH3AL probe 4081-L3465	1,08	0,96	1,07	1,04	1,05

Posicion Cromosomica	longitud	gen	OR	OR	OR	OR	OR
			RMI007	RMI032	RMI036	RMI056	RMI087
18p11.32	444	THOC1 probe 2789-L2231	0,89	1,07	1,29	1,04	1,06
18q23	258	CTDP1 probe 2704-L3607	1,09	0,72	1,04	1,02	1,23
19p13	450	PPAP2C probe 3501-L2880	0,98	1,07	0,99	0,92	0,96
19q13.43	265	CHMP2A probe 2705-L2853	1,05	1,01	1,01	0,97	0,94
20p13-p12.2	459	ZCCHC3 probe 2723-L0641	0,88	0,93	1,14	1	1,06
20q13.33	274	UCKL1 probe 2706-L0642	1,07	1,06	1	0,96	1,17
21q11	466	STCH probe 2724-L0334	0,92	0,81	1,1	1,02	1,03
21q22.3	281	S100B probe 2587-L2854	1,3	0,79	0,88	1	2,83
22q11.1	478	IL17RA probe 2725-L16344	1,05	0,85	1	0,95	0,93
22q13.33	290	ARSA probe 2707-L0661	1,22	1,12	0,72	0,96	1
Xpter-p22.32	484	SHOX probe 3714-L16345	1,26	1,16	0,86	0,96	0,94
Xq28	298	SYBL1 probe 2708-L2855	1,26	1,01	0,94	1	0,9



Normal



Perdida < 0,7



Ganancia > 1,3

ANEXO H

Tabla con los valores de Odds Ratio obtenidas con el Kit P036 para la confirmación de los pacientes con alteraciones subteloméricas.

Posicion Cromosomica	longitud	gen	OR	OR	OR	OR	OR
			RMI007	RMI032	RMI036	RMI056	RMI087
01p36.3	130	TNFRSF4 probe 2269-L01761	1	0,66	1,21	1,04	0,99
01q44	306	KIAA1720 probe 2392-L02149	0,66	1	0,95	1,07	1,1
02p25	137	ACP1 probe 2274-L08758	1	0,74	1,28	1,01	1,16
02q37.2	314	CAPN10 probe 1742-L01308	0,98	1,24	0,9	0,91	1,06
03p26.1	144	CHL1 probe 1721-L01329	0,94	1,29	1,04	1,04	0,92
03q29	322	BDH probe 2013-L02052	0,97	0,92	0,86	1,13	1,04
04p16.3	151	FLJ20265 probe 2005-L02047	1,05	0,98	0,95	1,06	0,93
04q35	330	TRIML2 probe 7046-L06655	1,01	1,03	1,01	1,08	0,98
05p15.33	158	PDCD6 probe 1723-L01327	0,9	0,94	1,01	1,03	1,05
05q35.3	338	GNB2L1 probe 3319-L02737	0,97	1	1,15	0,96	1,15
06p25-p23	165	IRF4 probe 1724-L02048	0,97	1,28	1,05	1,01	1,05
06q27	346	PSMB1 probe 1746-L01304	0,95	0,83	0,99	1,04	1,03
07p22.3	172	CENTA1 probe 2275-L02049	0,95	1,22	1,03	1	1,05
07q36.3	354	VIPR2 probe 1747-L01303	0,99	0,93	1,01	1,07	0,93
08p23.3	179	FBXO25 probe 2397-L01845	1,05	0,98	0,94	0,93	0,99
08q24.3	362	KIAA0150 probe 1748-L01302	0,99	1,17	0,6	0,84	0,89
09p24.3	186	DMRT1 probe 1727-L02050	1,07	0,87	1,18	1	1,13
09q34.3	370	EHMT1 probe 8205-L08170	0,97	1,02	0,87	0,87	0,95
10p14	194	KIAA0934 probe 2277-L01768	0,98	1,27	0,93	0,96	0,97
10q26.2-q26.3	378	PAO probe 9142-L09953	0,98	0,84	0,96	1,01	0,99
11p15.5	202	RIC-8 probe 3315-L02733	1,05	1,01	0,97	0,93	0,94
11q25	386	KIAA0056 probe 1751-L01299	1	0,73	0,93	1,07	0,99
12p11	208	SLC6A12 probe 2276-L01767	1,11	0,79	0,98	1,12	1,17
12q24.33	394	ZNF10 probe 2687-L02154	0,84	0,82	0,91	0,86	1,01
13q12.11	218	PSPC1 probe 2399-L01847	1,01	1,29	1,09	0,97	1,01
13q34	402	F7 probe 1753-L01297	0,93	1,1	0,98	0,86	1
14q11.2-q12	226	HEI10 probe 1732-L01318	0,98	0,87	0,94	1,01	1,01
14q32.3	410	MTA1 probe 2778-L02201	0,91	1,21	1,02	0,97	1,01
15q11.2-q12	234	MKRN3 probe 7291-L08858	1,03	1,02	1,02	1,54	0,88
15q26.3	418	ALDH1A3 probe 1755-L01295	0,92	0,75	0,96	1,05	1,06
16p13.3	242	POLR3K probe 1734-L01316	0,95	1,06	0,85	0,88	0,98

Posicion Cromosomica	longitud	gen	OR	OR	OR	OR	OR
			RMI007	RMI032	RMI036	RMI056	RMI087
17p13.3	250	RPH3AL probe 1735-L01315	0,97	0,96	1,09	1,03	1,21
17q25	434	TBCD probe 1757-L01293	1,03	0,87	1,14	1,05	1
18p11.32	258	USP14 probe 1736-L02051	1	1,07	0,84	0,97	0,92
18q23	442	FLJ21172 probe 1758-L01292	1,04	0,72	0,79	1	0,94
19p13	266	CDC34 probe 1737-L01313	1,03	1,07	0,84	0,92	1,19
19q13.43	450	BC-2 probe 9143-L10626	1,08	1,01	0,98	0,99	0,99
20p13-p12.2	274	SOX12 probe 2396-L01844	0,85	0,93	1,12	0,87	0,93
20q13.33	458	OPRL1 probe 2688-L02884	1,03	1,06	1,18	0,96	1,25
21q11	282	RBM11 probe 1739-L01311	1,04	0,81	0,93	0,97	1
21q22.3	466	HMT1 probe 2586-L02059	1,06	0,79	1,04	1,03	1,45
22q11.1	290	BID probe 1740-L01310	1,15	0,85	1,05	0,89	0,89
22q13.33	474	RABL2B probe 1762-L08761	1,01	1,12	1,21	0,9	1,17
Xpter-p22.32	298	SHOX probe 1148-L01331	1	1,16	0,91	0,99	0,98
Xq28	482	SYBL1 probe 1763-L02150	1,13	1,01	1,16	1,11	0,98



Normal



Perdida < 0,7



Ganancia > 1,3

ANEXO I

Listado de genes presentes en las regiones afectadas de los pacientes del estudio.

Genes de la Región 1p36						
NPHP4	KCNAB2	CHD5	RNF207	ACOT7	GPR153	HES3
ICMT	RPL22	ESPN	MIR4252	TNFRSF25	PHF13	KLHL21
THAP3	NOL9	PLEKHG5	TAS1R1	ZBTB48	DNAJC11	CAMTA1
SKI	MORN1	PEX10	RER1	PANK4	HES5	PLCH2
TNFRSF14	MMEL1	PRKCZ	LOC100128003	LOC100129534	LOC115110	C1orf86
PRDM16	FLJ42875	MEGF6	ARHGEF16	TPRG1L	WRAP73	TP73-AS1
TP73	LRRC47	CCDC27	DFFB	AJAP1	MXRA8	CPSF3L
MIR200A	B3GALT6	TAS1R3	SDF4	TNFRSF4	ACAP3	DVL1
PUSL1	MIR429	TNFRSF18	MIR200B	TTLL10	FAM132A	GLTPD1
SCNN1D	UBE2J2	GNB1	SLC35E2B	SLC35E2	NADK	MMP23A
CDK11B	CDK11A	OR4F5	WASH7P	FAM138A	FAM138F	chr1
FAM41C	C1orf170	NCRNA00115	LOC643837	PRKCZ	CCNL2	HES4
FLJ39609	AURKAIP1	MRPL20	TMEM88B	LOC148413	AGRN	LOC441869
KLHL17	C1orf159	ISG15	NOC2L	PLEKHN1	ATAD3A	MMP23B
MIB2	SSU72	LOC100288069	OR4F3	LOC100132287	LOC100132062	OR4F16
LOC100133331	OR4F29	C1orf70	LOC100288778	ATAD3B	VWA1	ATAD3C
CALML6	TMEM52	KIAA1751	GABRD	SAMD11	TTLL10	B3GALT6
SCNN1D	ACAP3	SLC35E2B	CDK11B	GNB1		
Genes de la Región 21q22.3						
BACE2	PLAC4	MX2	MX1	TMPRSS2	LINC00111	PRDM15
C2CD2	ZNF295	UMODL1	ABCG1	TFF2	UBASH3A	RSPH1
SLC37A1	PDE9A	NDUFV3	PKNOX1	CRYAA	SIK1	HSF2BP
TRPM2	PFKL	C21orf2	LRRC3	C21orf29	PDXK	CSTB
LOC284837	RRP1	ICOSLG	AGPAT3	DNMT3L	KRTAP10-8	KRTAP10-7
KRTAP10-5	PWP2	KRTAP10-3	TRAPPC10	KRTAP10-10	KRTAP10-6	KRTAP10-9
KRTAP10-4	KRTAP10-2	KRTAP10-11	KRTAP10-1	C21orf33	C21orf90	KRTAP12-4
KRTAP12-1	KRTAP12-2	KRTAP12-3	ICOSLG	PTTG1IP	ITGB2	ADARB1
COL18A1	SLC19A1	COL6A1	FTCD	LSS	PRMT2	S100B
DIP2A						

Genes de la Región 1q44						
ZNF238	CEP171	OPN3	SDCCAG8	AKT3	ADSS	LOC339529
C1orf100	HNRNPU	FAM36A	EFCAB2	KIF26B	SMYD3	KIF26B
CNST	TFB2M	AHCTF1	OR2T35	OR14I1	OR2T27	OR2T10
OR2T11	OR2T34	OR2T29	OR2T5	OR2G6	OR2W5	OR2L1P
OR2L13	OR2AK2	OR2T8	OR14A16	TRIM58	OR2M1P	OR6F1
OR2G3	OR1C1	OR2L2	OR2M5	OR2L3	OR13G1	OR2L8
OR2W3	OR11L1	OR2T3	OR2T2	OR2M3	OR2T33	OR2M4
OR2M7	OR2M2	OR2T12	C1orf150	OR2G2	OR14C36	OR2T6
OR2T6	OR2T1	OR2T4	ZNF695	OR2B11	C1orf229	AHCTF1
VN1R5	OR2C3	ZNF496	ZNF670	NLRP3	ZNF124	ZNF669
LOC148824	ZNF692	LOC646627	SH3BP5L	MIR3124	ZNF672	NLRP3
OR2W5	TRIM58	OR2L13	OR2AK2	OR2T35	OR2T27	OR2T3
OR2T11	OR2T34	OR2T5	OR2T10	OR2T29	OR2G6	NLRP3
PGBD2						

Genes de la Región 15q11.2-q12						
NF1P1	GOLGA6L6	BCL8	OR4N3P	HERC2P3	LOC727924	LOC646214
POTEB	GOLGA8C	OR4M2	REREP3	CXADRP2	OR4N4	NIPA1
GOLGA8DP	GOLGA6L1	GOLGA8IP	GOLGA8E	HERC2P2	NIPA2	HERC2P7
WHAMML1	TUBGCP5	CYFIP1	MKRN3	NF1P1	GOLGA6L6	BCL8
OR4N3P	HERC2P3	LOC727924	LOC646214	POTEB	GOLGA8C	OR4M2
REREP3	CXADRP2	OR4N4	PWRN1	PWRN2	SNRPN	SNORD116-20
SNORD116-11	SNORD116-21	SNORD116-1	SNORD116-8	SNORD116-19	SNORD116-5	SNORD116-12
SNORD116-3	SNORD116-7	SNORD116-9	SNORD116-2	SNORD116-13	SNORD116-14	SNORD116-16
SNORD116-4	SNORD116-10	SNORD116-6	SNORD116-15	SNORD116-17	SNORD116-18	ATP10A
SNORD115-21	HBII-52-27	SNORD115-33	SNORD115-32	SNORD115-4	SNORD115-10	SNORD115-5
SNORD115-8	SNORD115-6	SNORD115-7	SNORD115-12	SNORD115-9	SNORD115-3	UBE3A
SNORD115-11	SNORD115-30	SNORD115-41	SNORD115-38	SNORD115-34	SNORD115-43	SNORD115-42
SNORD115-36	SNORD115-44	SNORD115-15	SNORD115-37	SNORD115-35	SNORD115-29	SNORD115-40
SNORD115-39	SNORD115-31	SNORD115-19	HBII-52-28	SNORD115-22	PAR4	SNORD115-20
SNORD115-16	SNORD115-24	SNORD115-18	SNORD115-13	SNORD115-26	SNORD115-23	SNORD115-17
SNORD115-25	SNORD115-14	SNORD115-2	SNORD115-48	SNORD109B	SNORD109A	HBII-52-45
HBII-52-46						

Genes de la Región 08q24.3						
KCNK9	TRAPPC9	EIF2C2	PTK2	DENND3	SLC45A4	PTP4A3
FLJ43860	GPR20	LOC731779	TSNARE	BAI1	ARC	LY6K
LYNX1	LY6D	SLURP1	PSCA	C8orf55	JRK	LYPD2
CYP11B1	GML	LOC100133669	GPIHBP1	RHPN1	PYCRL	EEF1D
TIGD5	NAPRT1	MAFA	ZC3H3	TSTA3	TOP1MT	ZNF623
MAPK15	FAM83H	PLEC	NRBP2	ADCK5	BOP1	HEATR7A
SCXB	SCXA	CYHR1	EPPK1	SPATC1	OPLAH	MIR661
KIAA1875	MAF1	DGAT1	HSF1	SCRT1	MIR1234	RECQL4
LRRC14	LRRC24	PPP1R16A	GPT	MFSD3	GPAA1	EXOSC4
CYC1	SHARPIN	KIFC2	FOXH1	PARP10	GRINA	VPS28
FBXL6	GPR172A	TONSL	ADCK5			

